

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

148

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Maurice ROBEY

Né le 21 septembre 1912, à Paris
Interne des Hôpitaux

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

PRÉGNANDIOL

Président : M. COUVELAIRE Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1941

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ÉTUDES SEXOLOGIQUES
ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES ÉTUDES

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Maurice ROBEY

Né le 21 septembre 1912, à Paris
Interne des Hôpitaux

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
PRÉGNANDIOL

Président : M. COUVELAIRE Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBOULLET.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNÉO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE
	JEANNIN.
Clinique d'accouchements	LÉVY-SOLAL
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBRÉDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	HARVIER.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique	TROISIER.
Clinique de la tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LAUBRY.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance médico-sociale	HAZARD.
	MULON
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin) Hydrologie.
 BONNET..... Bactériologie.
 BOULANGER.. Chimie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROUET..... Pathologie médicale.
 BULLIARD.... Histologie.
 CACHERA..... Pathologie médicale.
 CORDIER..... Anatomie.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGRETZ (H.).. Physique.
 DESOILLE..... Médecine légale.
 DIGONNET.... Obstétrique.
 DOGNON..... Physique.
 FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD.... Parasitologie.
 GARCIN..... Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON..... Hygiène.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUÉJOUL. Obstétrique.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHEL..... Physiologie.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU..... Obstétrique.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIÉDELIÈVRE.. Médecine légale.
 VAUDESCAL..... Obstétrique.



IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
BRULÉ.....		BROCQ	
CATHALA.....		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER...	
CHEVALLIER...		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET	
LAROCHE (G.) ...		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY.....	
SÉZARY			
MM.			
ECALLE.....	} Clinique obstétricale		
METZGER.....			
PORTES.....			
VIGNES.....			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Mort au Champ d'honneur le 22 août 1914

A MONSIEUR LE DOCTEUR SÉGUY

Accoucheur des Hôpitaux

*Dont l'affection et le précieux soutien ne
se sont jamais démentis. En sincère témoi-
gnage de mon profond attachement.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE

Professeur de Clinique obstétricale
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

*Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

A MES MAITRES EN OBSTÉTRIQUE

MONSIEUR LE DOCTEUR CLEISZ

Accoucheur de l'Hôpital de la Pitié
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui a été mon premier maître et restera
pour moi un exemple.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PORTES

Accoucheur de l'Hôpital Bichat
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qu'il veuille trouver ici l'expression de
mon admiration pour son brillant ensei-
gnement et de ma gratitude pour son aide
affectueuse.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VIGNES

Accoucheur de la Maternité Adolphe Pinard
Officier de la Légion d'honneur

*En respectueux remerciement pour la
bienveillance de son accueil et son atten-
tive sollicitude à mon égard.*

A MON MAITRE EN PHYSIOLOGIE

MONSIEUR LE DOCTEUR SIMONNET

Professeur à l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort
Chef du Laboratoire du Centre de Prophylaxie mentale de la Seine
Directeur du Laboratoire des Etudes sérologiques
de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes

*Qui a bien voulu me faire bénéficier
de son érudition et m'associer à ses tra-
vaux. En témoignage de ma vive recon-
naissance pour la formation scientifique
dont je lui suis redevable.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GRÉGOIRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHABROL
MONSIEUR LE PROFESSEUR ABRAMI

Internat :

MONSIEUR LE DOCTEUR CLEISZ
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VIGNES
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOULONGUET
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PORTES
MONSIEUR LE DOCTEUR BERGER
MONSIEUR LE PROFESSEUR MOCQUOT

MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS
LACOMME, DIGONNET

MESSIEURS LES DOCTEURS
DESNOYERS, LEPAGE
Accoucheurs des Hôpitaux

HEPP, MIALARET
Chirurgiens des Hôpitaux

BOLTANSKI
Médecin des Hôpitaux

Introduction

Le Prégnandiol présente une étroite parenté chimique avec la Progestérone, dont il constitue classiquement le principal produit de dégradation.

La première partie de cette étude est réservée au rappel des travaux antérieurs relatifs au Prégnandiol.

La deuxième partie est consacrée à l'exposé de nos travaux personnels au sujet des propriétés, de la technique de dosage et de l'élimination au cours de la Gravidité et plus particulièrement de la Parturition du Glycuronate de Prégnandiol.

Que tous ceux qui nous ont aidé au cours de ces recherches veuillent bien trouver ici l'expression de nos remerciements : Monsieur le Docteur PORTES, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine, Accoucheur de l'Hôpital Bichat ; Monsieur le Docteur SIMONNET, Professeur à l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Directeur du Laboratoire d'Etudes sexologiques de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes ; Mademoiselle le Docteur GAUTHIER-VILLARS, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine ; Monsieur GAUDE-FROY, Professeur à l'Institut Catholique.

Travaux antérieurs.

Le Prénandiol tire son nom de sa parenté chimique avec le Prénane et du fait qu'il présente deux fonctions alcool.

MARRIAN (60) l'a isolé de l'urine de Grossesse à l'état cristallisé en 1929. On a d'abord précisé les propriétés chimiques, physiques et pharmacodynamiques du Prénandiol ; puis les techniques de dosage mises au point en 1937-1938, ont permis de pratiquer de nombreuses investigations biologiques ; mais l'interprétation des résultats observés et le problème de l'origine de ce corps sont encore discutables.

1. — PROPRIÉTÉS DU PRÉNANDIOL

A. — Propriétés chimiques.

1. — FORMULE :

La formule brute du Prénandiol est $C_{21}H_{36}O_2$ (BUTENANDT 13) et correspond à un poids moléculaire de 320.

Sa formule de constitution comporte deux fonctions alcool, un groupement CH_3CHOH et un noyau cy-

clo-penténo-phénantrène (BUTENANDT 13 ; BUTENANDT, HILDEBRANT et BRUCHER 15).

a) *Existence d'un noyau cyclo-penténo-phénantrène.*

Cette existence est rendue probable par les considérations suivantes, qui conduisent à attribuer au Prégndiol quatre noyaux hydrogénés : l'oxydation énergique du Prégndiol par l'acide chromique donne l'acide cétodicarbonique qui a pour formule $C_{21}H_{32}O_5$ et est à l'origine d'esters biméthyliques.

La dicétone correspondante la Prégndione doit posséder une fonction cétone dans un noyau hydrogéné, ce qui exclut l'existence d'un noyau aromatique (BUTENANDT 13).

Elle est démontrée par la parenté du Prégndiol et de l'acide cholanique à partir desquels on peut former des dérivés identiques.

Le Prégndiol donne par réduction le carbure d'hydrogène correspondant le Prégthane $C_{21}H_{36}$, qui a pour point de fusion $83^{\circ}5$ et pour pouvoir rotatoire $(\alpha)_D = + 21$.

Or le Prégthane peut être obtenu à partir de l'acide cholanique grâce à une série d'opérations qui suppriment la chaîne latérale de ce dernier corps (BUTENANDT, HILDEBRANT et BRUCHER 15) : par action de l'iode méthylmagnésien sur l'ester éthyl-cholanique (I), on obtient le diméthylnorcholylcarbinol (II) qui fournit par oxydation énergique avec l'acide chromique un acide nor-cholanique $C_{23}H_{38}O_2$ (III) plus pauvre d'un

atome de carbone que l'acide cholanique. L'ester éthylique de l'acide nor-cholanique (IV) se transforme à l'aide d'un bromure phénylmagnésien en un bisnorcholyldiphényl-carbinol (V) dont l'oxydation donne l'acide bisnorcholanique (VI) qui comporte un nouvel atome de C en moins. L'action du diazométhane permet d'obtenir l'ester méthylbisnorcholanique (VII) qui, à l'aide d'un bromure phénylmagnésien, se transforme en un carbinol aromatique $C_{51} H_{35} COH (C_6 H_5)^2$ (VIII). Ce carbinol donne par action de l'acide acétique bouillant et distillation dans le vide le carbure non saturé $C_{34} H_{44}$ (IX) qui, sous l'influence de l'ozone, se sépare en benzophénone et en cétone étiocholylméthylque (X). A partir de cette dernière on obtient par réduction avec un amalgame de zinc et d'acide sulfurique le carbure recherché le Prégthane.

b) *Existence de deux fonctions alcool.*

La raison en est que le Prégandiol peut donner un dérivé acétylé de point de fusion $177^{\circ}5$ (MARRIAN 60). Il s'agit de fonction alcool secondaire car l'oxydation ménagée par l'acide chromique à basse température donne une dicétone saturée de formule $C_{21} H_{32} O_2$ (BUTENANDT 13) et de point de fusion 123° .

c) *Existence d'une chaîne latérale.*

La dicétone dérivée du Prégandiol, la Prégandione possède une chaîne latérale en $COCH_3$ car elle présente un groupe cétonique d'une stabilité remar-

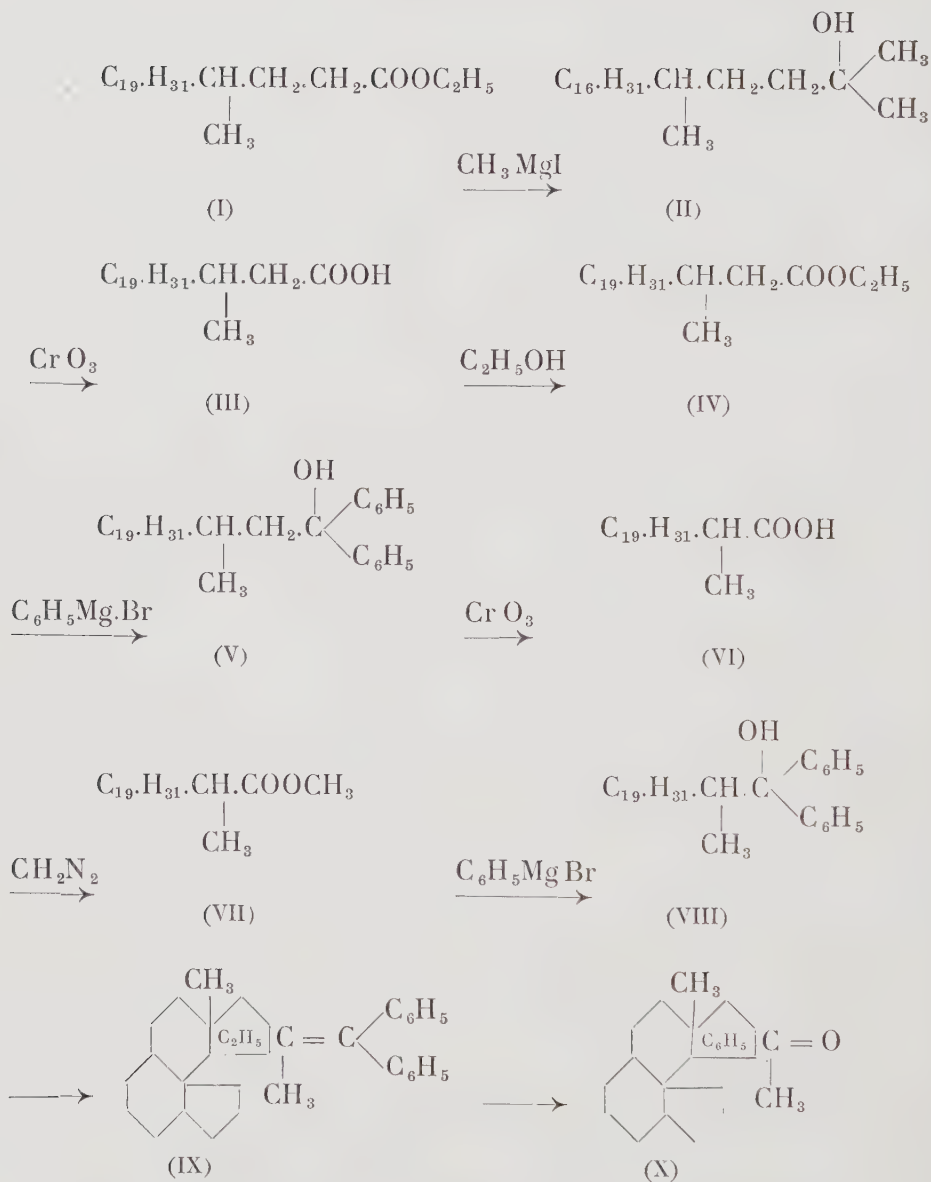


SCHÉMA 1.

Passage de l'acide cholanique au Pregnane
(d'après BUTENANDT, HILDEBRANT et BRUCHER).

quable et donne une réaction positive à l'iodoforme. Il en résulte que le Prégnandiol a une chaîne latérale de formule CH. OH. CH_3 .

Le Prégnandiol possède donc la formule de structure I, à laquelle on a substitué la formule II en raison des modifications apportées ultérieurement à la conception de la constitution du cholestérol.

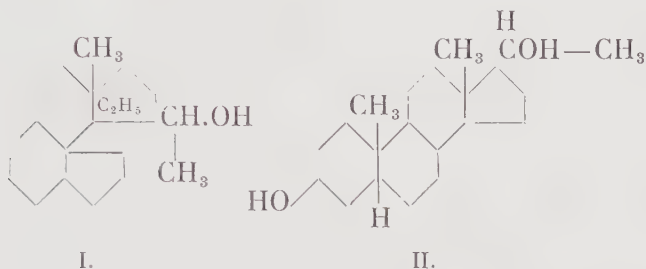


SCHÉMA 2.

Formule de structure du Prégnandiol : I. formule de structure d'après BUTENANDT, HILDEBRANT et BRUCHER ; II. formule de structure rectifiée.

2. RÉACTIONS COLORÉES.

Le Prégnandiol ne donne aucune des réactions colorées des stérols. On observe seulement une coloration rouge brun avec l'anhydrique acétique et l'acide sulfurique en solution chloroformique (BUTENANDT 13).

B. — Propriétés physiques.

Le Prégnandiol se présente sous forme d'une poudre blanche, nacréée, formée de petits cristaux incolores en tablettes (MARRIAN 60). Il est insoluble

dans l'eau et la soude, soluble en partie dans l'éther (ODELL et MARRIAN 70) soluble dans l'acétone, l'alcool éthylique à chaud, l'alcool butylique (BUTENANDT 13), le benzène, le toluène, le chloroforme (MARRIAN 60). Il fond de 233° à 234° (MARIANN 60), son pouvoir rotatoire est de $(\alpha)_D = 27,4$ (ALLEN 2) et celui de son diacétate $(\alpha)_D = 35,5$ (HARTMANN et LOCHER 35).

C. — Propriétés pharmacodynamiques.

Le Prénandiol n'exerce aucune action biologique sur la muqueuse utérine et la muqueuse vaginale même à la dose de 10 mgr. (BUTENANDT 13 ; FRANK et SOBOTKA 28 ; MARRIAN 60) ; ou de 70 mgr. (ALLEN 2).

Il ne peut être rattaché au point de vue physiologique à la nombreuse série des Corps Oestrogènes et Androgènes, dont se rapproche pourtant l'Epiallopregnanol 3 on a 20 de formule chimique voisine (BUTENANDT 14), ni aux principes Progestinogènes, qui comprennent seulement actuellement la Progestérone, le $\Delta 24.3$ acétoxy 20 cétopregnanediène d'activité deux fois moindre (WESTPHAL 95) et la Prénéninolone, qui est également doué d'un pouvoir Androgène (HOHLWEG et INHOFFEN 39 ; INHOFFEN et HOHLWEG 40).

II. — TECHNIQUES DE DOSAGE DU PRÉGNANDIOL

Le Prénandiol existe dans les urines sous forme libre et sous une forme combinée connue, en conjugaison avec l'acide glycuronique et le sodium.

Le principe du dosage consiste à isoler, soit le Glycuronate de soude et de Prénandiol qui est purifié, identifié et pesé, soit le Prénandiol total après avoir libéré le Prénandiol combiné par hydrolyse acide ou action d'une enzyme.

A. — Techniques de dosage du Prénandiol total.

I. TECHNIQUE DE BEALL (6).

Elle libère le Prénandiol combiné par hydrolyse acide et s'inspire de la méthode de préparation de l'Hormone Gonadotrope par adsorption par l'acide benzoïque de KATZMAN et DOISY (41). Les urines, amenées à pH 2,5 par l'addition d'acide chlorhydrique, sont traitées par le benzoate de sodium. Le précipité d'acide benzoïque, qui se forme, entraîne le Prénandiol libre et le Prénandiol combiné. Il est épuisé par l'acétone afin d'éliminer les principes Gonadotropes et repris en solution alcaline. Le Prénandiol libre est extrait par le toluène. Le Prénandiol combiné, qui reste dans la solution alcaline en raison de

sa solubilité, est transformé en Prégnandiol libre par hydrolyse chlorhydrique à pH_1 et après ébullition. L'urine primitivement traitée par le benzoate de sodium, contient encore un peu de Prégnandiol combiné ; il s'agit de quantités de l'ordre d'un milligramme et d'un produit constitué par un mélange de Prégnandiol et d'Alloprégnandiol fusible de 215 à 230° (HARTMANN et LOCHER 35).

2. TECHNIQUE DE WEIL (92).

Elle dose le Prégnandiol total après libération du Prégnandiol combiné par l'action d'une enzyme urinaire qui agirait dans les urines non additionnées d'antiseptiques et maintenues à l'étuve à 37° pendant 96 heures. L'urine est filtrée au Büchner et le résidu repris à chaud avec 100 cc. d'alcool éthylique à 95° . La solution est filtrée, le filtrat concentré à siccité et le résidu repris par 10 cc. d'acétone et 10 cc. d'une solution de soude N/10.

On active la dissolution du résidu par la chaleur et l'on complète à 50 cc. avec de la soude N/10. La solution étant maintenue à la température de 0° , le Prégnandiol précipite. Le précipité, séparé et lavé à l'eau chaude est redissout dans un mélange d'acétone et de soude et abandonné à basse température. Une nouvelle dissolution est faite dans un volume d'alcool dilué avec 2 volumes d'eau. Par distillation de cette solution, on obtient le produit pur.

B. — Technique de dosage du glycuronate de Prégnandiol.

VENNING et BROWNE (86), VENNING (85) ont publié en 1937 la technique de dosage suivante.

Le dosage est effectué sur des urines dont le pH est amené à la neutralité par adjonction de soude ou d'acide chlorhydrique décinormaux suivant qu'il y a excès d'acidité ou d'alcalinité.

I. ÉPUISEMENT DE L'URINE PAR L'ALCOOL BUTYLIQUE NORMAL.

Dans une boule à décantation, il est réalisé quatre épuisements successifs d'un litre d'urine par l'alcool butylique dans la proportion d'1/3 de volume d'alcool pour un volume d'urine : soit 200 cc. d'alcool butylique pour le premier épuisement, 75 cc. pour le deuxième, 50 cc. pour le troisième et le quatrième.

L'alcool occupe la partie supérieure de la boule à décanter et le Glycuronate de Prégnandiol y passe en raison de sa solubilité, accompagné d'autres principes également solubles dans l'alcool butylique et éventuellement présents dans l'urine comme la plus grande partie de l'oestriol combiné (SCHACHTER et MARRIAN 79) le monoglycuronide d'oestriol (COHEN et MARRIAN 22) et certains principes Androgènes (ADLER 1). Les alcools d'épuisement sont réunis et centrifugés et on y adjoint l'alcool de lavage du résidu.

L'alcool butylique d'extraction est alors concentré

par distillation sous pression réduite. La distillation est poursuivie jusqu'à siccité.

2. REPRISE DU RÉSIDU PAR LA SOUDE.

Le résidu est repris avec 60 cc. d'une solution de soude (N/10).

3. EXTRACTION PAR L'ALCOOL BUTYLIQUE.

Cette solution sodique est épuisée quatre fois dans une boule à décanter avec de l'alcool butylique à raison de 20 cc. pour les deux premiers épuisements, 10 cc. pour les deux derniers. Les Corps Oestrogènes plus solubles dans la soude que dans l'alcool butylique sont ainsi éliminés.

L'alcool, lavée deux fois de suite avec 5 cc. d'eau distillée, est centrifugé et distillé à nouveau sous pression réduite.

4. REPRISE DU RÉSIDU PAR L'EAU ET PRÉCIPITATION PAR L'ACÉTONE.

Le résidu contenu dans le ballon est repris par 5 cc. d'eau et porté à 50° au bain-marie.

La dissolution est complétée par l'adjonction de 10 cc. d'acétone et la solution placée dans un flacon.

Il ne reste plus qu'à laver le ballon à distillation à l'acétone, et à compléter la solution à 100 cc. pour l'abandonner douze heures au frigidaire à la température de — 15°.

Le Prénandiol, peu soluble dans un excès d'a-

cétone, se dépose sous forme d'un précipité blanc.

La plus grande partie du liquide surnageant est retirée par siphonnage, le reste centrifugé et décanté.

5. REPRISE DU PRÉCIPITÉ PAR L'ALCOOL ÉTHYLIQUE.

Le précipité est repris par l'alcool éthylique, qu'on évapore ensuite. Il est généralement trop impur pour être pesé et une nouvelle purification est nécessaire.

6. NOUVELLE REPRISE DU PRÉCIPITÉ PAR L'EAU ET NOUVELLE PRÉCIPITATION PAR L'ACÉTONE.

Le précipité est repris par l'eau dans la proportion indiquée par le tableau suivant.

Poids du précipité (mg)	Pourcentage de récupération avec		
	2 cc. d'eau	3 cc. d'eau	5 cc. d'eau
2	70	—	—
3-4	75	—	—
5-8	—	79	—
9-10	—	82	75
11-12	—	82	78
13-15	—	87	81
16-18	—	—	83
19-25	—	—	85
25-40	—	—	87
—			

TABEAU 1.

Pourcentage de récupération d'après la quantité d'eau utilisée par rapport au poids du précipité (d'après VENNING et BROWNE).

L'expérience démontre en effet que le pourcentage de récupération de Glycuronate de Prénandiol est proportionnel à la quantité d'eau utilisée par rapport à un certain poids de précipité.

On ajoute alors une quantité égale d'acétone et le mélange placé dans le tube à centrifuger est chauffé : le résidu se dissout à la chaleur et précipite à froid. On filtre et on lave le papier filtre et le tube à l'acétone. Comme précédemment, le volume d'acétone est amené à 100 cc., la solution est placée au frigidaire à la température de -15° , un siphonnage, une centrifugation et une décantation sont pratiqués.

Le précipité est lavé avec l'alcool chaud à 95° et s'y dissout. La solution alcoolique chaude est filtrée dans un bécher, évaporée sous pression réduite et le Glycuronate de Prénandiol, qui est alors pur, apparaît sous forme d'une poudre blanche, cristallisée qu'on pèse sur une balance de précision.

7. IDENTIFICATION.

La recherche du point de fusion du Glycuronate de Prénandiol qui est de 268° à 271° permet d'affirmer la pureté du corps obtenu, dont on déduit facilement la quantité de Prénandiol pur éliminé dans les urines par 24 heures.

Si v est le volume d'urine traité, V le volume d'urine par 24 heures, g le poids du précipité de glycuronate de Prénandiol, P le poids du Prénandiol, f le facteur de correction, calculé d'après le tableau de

VENNING et de BROWNE (p. 13) qui indique le pourcentage de récupération de Glycuronate de Prégnandiol d'après la quantité d'eau utilisée par rapport au poids du précipité, la quantité de Prégnandiol éliminé par 24 heures est donnée par la formule :

$$P = \frac{g \times V \times f \times 0,597}{v}$$

0,597 étant le rapport 320/536 du poids moléculaire du Prégnandiol au poids moléculaire du Glycuronate de Prégnandiol.

Sans faire entrer en ligne de compte les rendements respectifs de ces techniques, il importe de faire remarquer que la proportion du Prégnandiol libre par rapport au Prégnandiol combiné est faible, 3 mgr. pour 32 à 35 mgr. selon BEALL (8). C'est donc le dosage du Glycuronate de Prégnandiol qui présente surtout de l'intérêt et la technique de VENNING et BROWNE a presque toujours été utilisée dans les investigations biologiques publiées jusqu'ici.

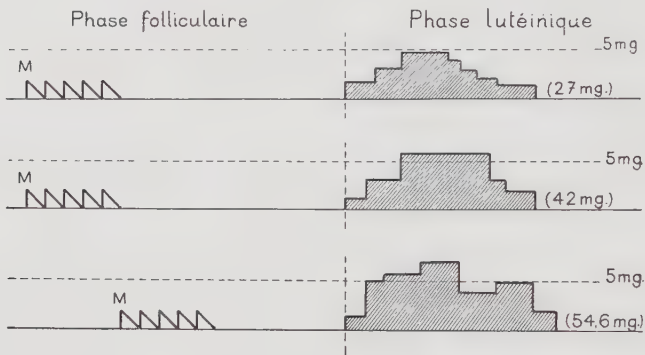
III. — LES INVESTIGATIONS BIOLOGIQUES

A. Chez la femme.

I. AU COURS DU CYCLE MENSTRUEL.

L'élimination du Prégnandiol s'observe seulement pendant la phase lutéo-folliculaire du cycle menstruel ; l'élimination quotidienne varie de 2 à 5 mgr. et l'élimination par cycle de 35 à 60 mgr. (HAIN et

ROBERTSON 29 ; HAMBLEN 30 ; HAMBLEN, ASHLEY et BAPTIST 32 ; MARKER, BINKLEY, WITTLE et LAWSON 47, VENNING et BROWNE 87, 88 ; VENNING, HENRY et BROWNE 90 ; WILSON, RANDALL et OSTERBERG 100, 101).

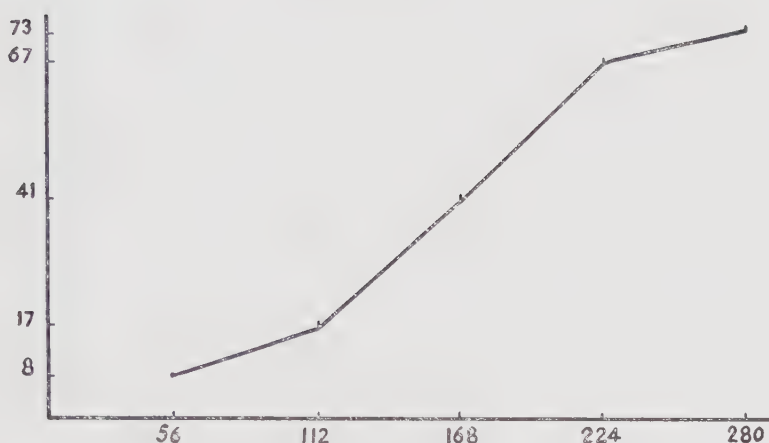


GRAPHIQUE 1. — *Élimination urinaire de prégnandiol*
(d'après VENNING et BROWNE).

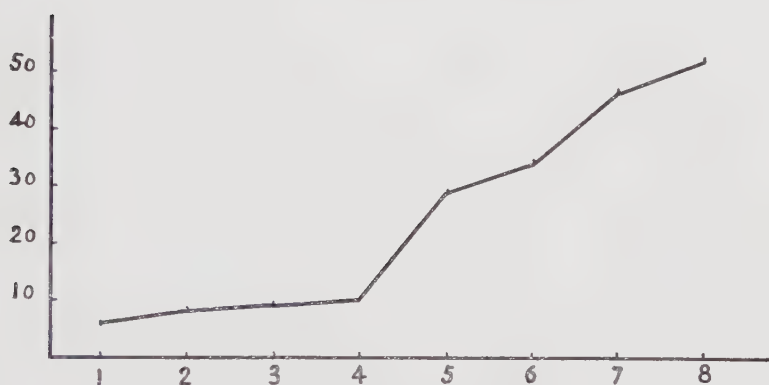
2. AU COURS DE LA GESTATION.

a) *Gestation normale.*

L'élimination urinaire du Prégnandiol s'avère très élevée (BROWNE, HENRY et VENNING 12 ; VEITSCH, MILONE et EVERIT 84 ; WILSON et RANDALL 99) et deux graphiques sont particulièrement intéressants à rapporter, celui de BROWNE, HENRY et VENNING (graphique 2) établi d'après 8 observations et celui de WILSON et RANDALL (graphique 3) basé sur 77 dosages pratiqués chez 40 femmes enceintes.



GRAPHIQUE 2 (d'après BROWNE, HENRY et VENNING).
en abscisse, jours du prélèvement
en ordonnée, poids de Prégnandioli en mgr.



GRAPHIQUE 3 (d'après WILSON et RANDALL).
en abscisse, mois du prélèvement
en ordonnée, poids de Prégnandioli en mgr.

Pour importantes que soient ces recherches, leur signification est limitée en raison des critiques suivantes: en premier lieu, les courbes d'éliminations sont établies d'après les résultats observés chez des

femmes différentes à différents stades de la Gravidité et non sur des sujets suivis du premier au dernier mois de la Gestation ; en deuxième lieu il n'a pas été pratiqué d'études méthodiques aux stades initial et terminal, lors de la Fécondation et du Travail où s'observent cependant les modifications endocriniennes les plus intéressantes de la Grossesse ; enfin la comparaison de l'élimination du Prénandiol et de celle des Corps Oestrogènes n'a pas été étroitement étudiée.

b) *Gestation pathologique.*

Quelques dosages ont été effectués dans les cas d'avortement ou d'états prééclamptiques (HAMBLEY 81 ; SMITH et SMITH 82 ; WEIL 93) : ils sont trop peu nombreux pour comporter une conclusion.

3. ELIMINATION DE CORPS VOISINS.

Outre le Prénandiol $3\alpha 20\alpha$ (BUTENANDT 13 ; MARKER, KAMM, CROOKS, OAKWOOD, LAWSON et WITTLE 49 ; MARRIAN 60), on a pu isoler dans l'urine de femme toute une série de corps chimiquement voisins du Prénandiol, appartenant au groupe du Prénane. C'est ainsi qu'on a mis en évidence des corps de formule générale $C_{21}H_{35}O_2$: Alloprégnanediol $3\alpha 20\alpha$ (BEALL 6 ; HARTMANN et LOCHER 34 ; MARKER, BINKLEY, WITTLE et LAWSON 47), Alloprégnanediol $3\beta 20\alpha$ (MARKER 46 ; MARKER et ROHRMANN 57), des corps de formule générale $C_{21}H_{34}O_2$: Prégnanol 3α one 20

(MARKER, KAMM et OAKWOOD 53) (1), Alloprégnanol 3 β one 20 (MARKER, LAWSON, WITTLE et CROOKS 56), Alloprégnanol 3 α one 20 (MARKER, KAMM et Mc GREW 50); des corps de formule générale $C_{21}H_{32}O_2$: Prégnanedione, Alloprégnanedione (MARKER, LAWSON, WITTLE et CROOKS 56), Prégnènediol 3 β 20 α (MARKER et ROHRMANN 57) et enfin Prégnanetriol 3 α 4 β 20 α (BUTLER et MARRIAN 18; HASLEWOOD, MARRIAN et SMITH 36; MARKER, KAMM et OAKWOOD 54; ODELL et MARRIAN 71). Ces corps ont été identifiés par leurs propriétés chimiques et physiques que résume le tableau 2 d'ALLEN (2).

Formule	Nom	Position des groupes	C ₅ C ₁₀	Fusion	α D
$C_{21}H_{36}$	Prégnane		cis	83,5	
$C_{21}H_{36}O_2$	Prégnanediol	3-20 dihydroxy	cis	237	27,4
	Alloprégnanediol	3-20 —	trans	195	17
	Alloprégnanediol	— —	trans	248	
$C_{21}H_{34}O_2$	Prégnanolone	3 cêto-20 hydroxy	cis	152	90,8
	Alloprégnanolone	3 hydroxy-20 cêto	trans	194,5	91
	Epialloprégnalone	3 épihydroxy-20 cêto	trans	170	6,1
	Alloprégnanolone	3 hydroxy-20 cêto 17-iso	trans	147	
$C_{21}H_{32}O_2$	Prégnanedione	3.20. dicêto	cis	123	126,9
	Alloprégnanedione	3.20. dicêto	trans	200,5	14,6
	Alloprégnanedione	3.20. dicêto-17 iso	trans	134	28,2
	Prégnènone	Δ_5 3 hydroxy-20 cêto		190	140,5
	Prégnènone	Δ_5 3 hydroxy-20 cêto-17 iso		172	89,7
	Dihydroprogestérone	Δ_4 3 cêto-20 hydroxy		159	
$C_{21}H_{32}O_2$	α Progestérone	Δ_4 3.20 dicêto		128	194
	β Progestérone	Δ_4 3.20 dicêto		121	
	Pregnèdione	Δ_5 3.20 dicêto		158	65,5
	Pregnèdione	Δ_1 3.20 dicêto	trans	140	68,6
$C_{21}H_{32}O$	Desoxoprogestérone	Δ_4 20 cêto		105	96,4

TABLEAU 2.
Composés de la série du Prégnane (d'après ALLEN).

1. Son isomère, l'Epialloprégnanol 3 one 20 a été obtenu synthétiquement (MARKER, KAMM et OAKWOOD 52).

B. — Chez les animaux.

Les résultats observés sont d'une interprétation difficile au point de vue de la physiologie générale.

I. FEMELLES.

On a isolé du Préganetetrol dans l'urine de Jument pleine (MARKER, KAMM, CROOKES, OAKWOOD, LAWSON et WITTLE 49), du Préganediol $3\alpha 20\alpha$, de l'Allopréganediol $3\alpha 20\alpha$ et de l'Allopréganediol $3\beta 20\alpha$ dans l'urine de Vache (MARKER 46).

Les recherches ont, par contre, été négatives chez la Guenon normale, pleine ou castrée (MARKER et HARTMANN 48; WESTPHALL et BUXTON 96), dont la physiologie est si voisine de celle de la Femme et chez la Lapine et la Chatte pleines ou castrées (WESTPHALL et BUXTON 96).

2. MALES.

Il existe du Prégandiol dans l'urine de l'Etalon (MARKER 46; MARKER, LAWSON, ROHRMANN et WITTLE 55), du Préganediol $3\alpha 20\alpha$, de l'Allopréganediol $3\alpha 20\beta$ et de l'Allopréganediol $3\beta 20\alpha$ dans l'urine de Taureau (MARKER, WITTLE et LAWSON 59).

IV. — INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

La signification physiologique de la présence du Prégandiol dans les urines est discutée : certains

auteurs considèrent le Prégnandiol comme un produit de dégradation des stérols, formé au cours de l'élaboration de la Folliculine ou de l'Hormone lutéinique ; la plupart pensent qu'il représente la forme d'élimination principale de la Progestérone.

A. — Filiation avec les corps oestrogènes.

Elle est rendue possible par le fait que le Prégnandiol présente une parenté chimique avec la Folliculine (BUTENANDT, HILDEBRANT et BRUCHER 15 ; BUTENANDT, WEIDLICH et THOMPSON 17) : la décomposition de l'acide cholalique donne l'acide étiobilique qui, réduit par le sélénium, donne l'acide phénylcarbonique et le 1, 2 diméthylphénantrène dont le picrate a été identifié ; or le diméthylphénantrène a pu être obtenu à partir de la Folliculine. La Folliculine dériverait du Prégnandiol par perte du groupement oxéthyl et aromatisation du noyau A (schéma 3).

Il n'existe toutefois aucune preuve clinique de cette filiation. L'administration de Folliculine a élevé de 8 % la quantité de Prégnandiol éliminé par une Femme recevant de la Progestérone dans un cas de HAMBLÉN, CUYLER, POWELL, ASHLEY et BAPTIST (33) ; elle a exercé une action inverse chez une malade de HAMBLÉN (30) dont l'élimination menstruelle globale de Prégnandiol est tombée de 135 à 60 mgr. sous son influence.

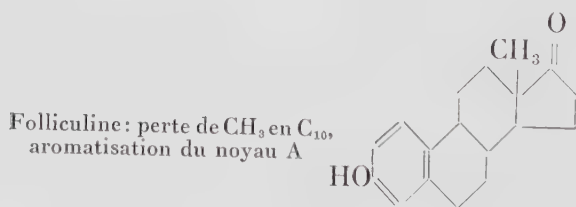
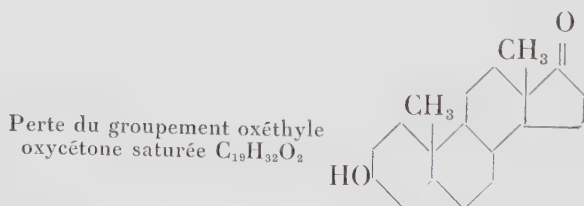
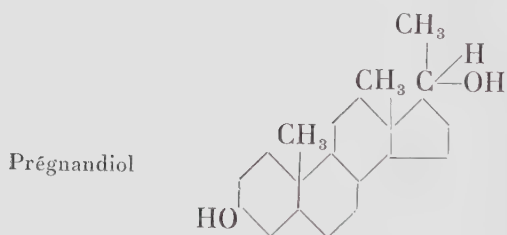
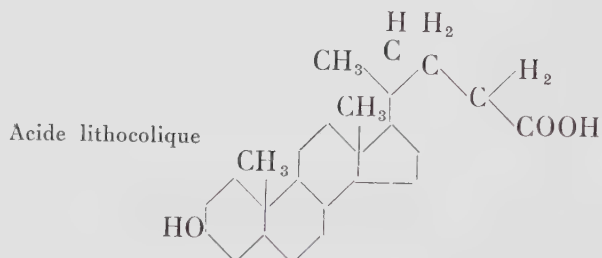
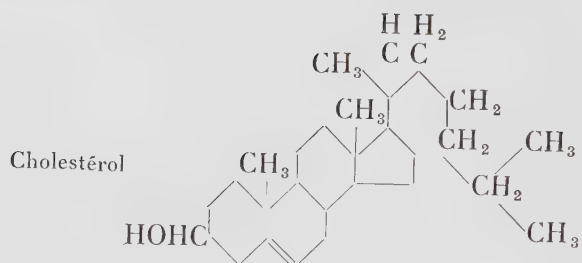


SCHÉMA 3.

Formation de la Folliculine à partir du Cholestérol.

B. — Filiation avec la Progestérone.

Cette filiation repose sur des arguments chimiques et des arguments biologiques.

Au point de vue chimique, BUTENANDT et SCHMIDT (16) ont réalisé le passage du Prénandiol à la Progestérone, dont ils ont établi la formule de structure à cette occasion. L'oxydation du Prénandiol par l'acide chromique donne l'hydroxycétone correspondante (Prégnalone 3) : celle-ci peut fixer un atome de brome au voisinage de la fonction cétone qui, sous l'action de la pyridine anhydre à l'ébullition se transforme en Progestérone (schéma 4). Ce fait montre seulement que le passage de la Progestérone au Prénandiol est possible ; il ne prouve nullement que la dégradation est réalisée par l'organisme.

Au point de vue biologique, deux preuves sont à retenir. La première est que le Prénandiol est uniquement éliminé dans les urines au cours de la phase lutéo-folliculaire du cycle menstruel quand le Corps Jaune est fonctionnel. Mais certaines observations restreignent la valeur de cette constatation : chez une malade, l'élimination du Prénandiol est élevée et l'examen biopsique de la muqueuse utérine montre une réaction de type oestrale (HAMBLÉN, ASHLEY et BAPTIST 32) ; chez une autre, l'élimination du Prénandiol urinaire est de 10,5 mgr. le 24^e jour du cycle menstruel et l'endomètre ne présente pas non plus le type progestationnel (HAIN et ROBERTSON 29). La

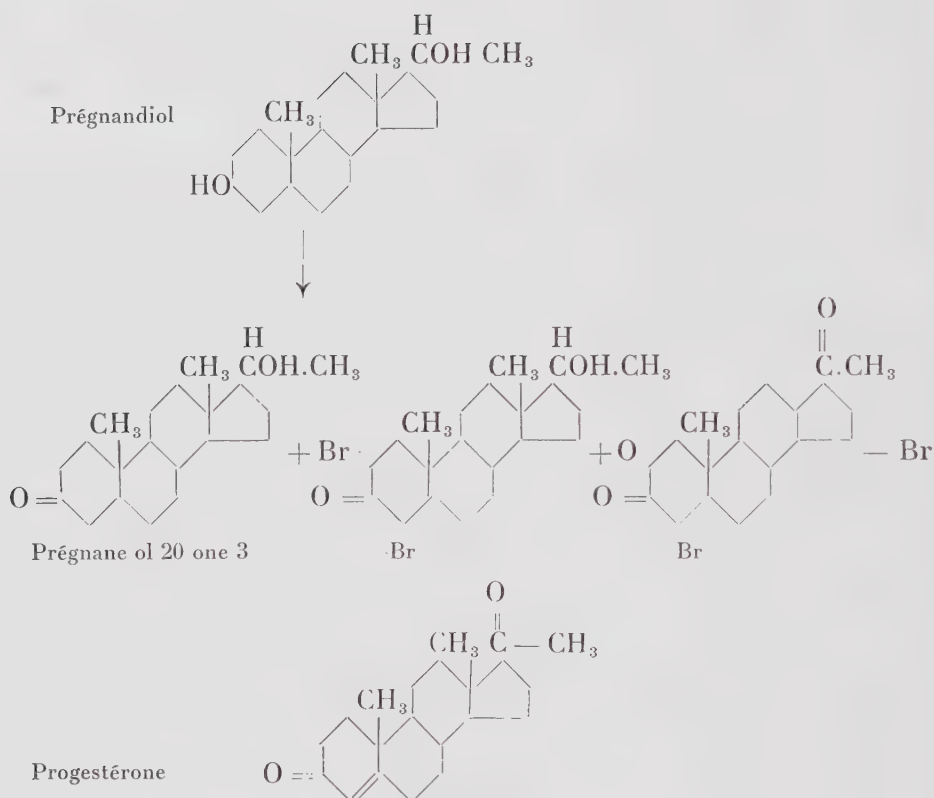


SCHÉMA 4.

Passage du Prégnandiol à la Progestérone.

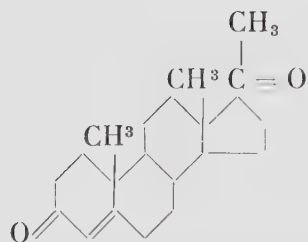
deuxième preuve est que la Progestérone injectée se transforme en Prégnandiol dans la proportion de 46 % (BROWNE, HENRY et VENNING 12 ; VENNING, HENRY et BROWNE 90) transformation également observée chez l'Homme (BUXTON et WESTPHAL 19). Mais d'autres auteurs ont observé une élimination faible ou nulle de Prégnandiol malgré l'administration de Progestérone (HAMBLÉN, CUYLER, POWELL, ASHLEY et BAPTIST 33) ou d'extrait de Corps Jaune (STOVER et PRATT 83).

L'absence de transformation de Progestérone en Prénandiol chez la Guenon, même après administration de 86 mgr. de principe lutéinique, est sans signification, puisqu'on ne constate normalement pas d'élimination urinaire de Prénandiol chez cet animal (BUXTON et WESTPHAL 19).

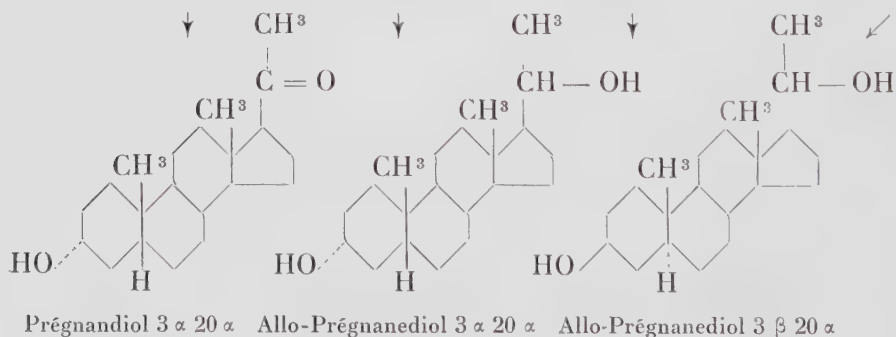
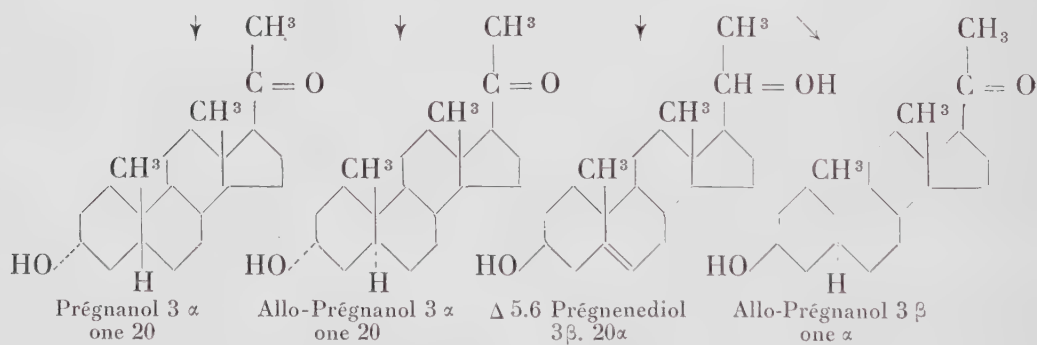
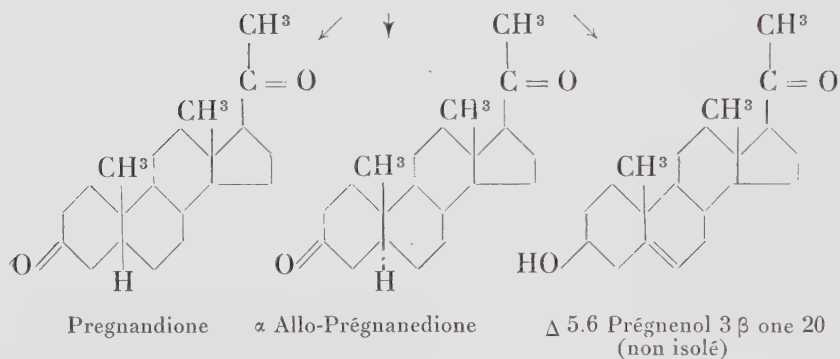
Le Prénanediol $3 \alpha 20 \alpha$ dériverait de la Progestérone par l'intermédiaire de la Prénanedione et du Prénanol 3α one 20 selon MARKER (45), qui propose le schéma suivant pour la dégradation de la progestérone dans l'organisme (Schéma 5).

L'étude de l'élaboration de la Progestérone par le dosage du Prénandiol serait cependant d'un intérêt primordial si la filiation entre les deux principes était démontrée ; les tests cliniques de fonctionnement du Corps Jaune : réactivité utérine à la posthypophyse (KNAUS 40) et biopsie utérine sont en effet inutilisables au cours de la Gestation ; les tests biologiques de dosage de la Progestérone sont d'autre part discutables, imprécis ou d'une réalisation courante impossible : aucun d'entre eux ne satisfait de plus au principe général des dosages biologiques, qui est de comparer la réponse fournie par le produit à essayer à celle qui est donnée par un produit étalon, dont l'activité d'une certaine quantité représente une unité internationale (SIMONNET et ROBEY 81).

L'action mucifiante (BROUHA et DESCLIN 10) est contestée par certains auteurs (FLUHMAN 27 ; MEYER et ALLEN 62 ; WIESNER et CREW 98) qui estiment que la mucification vaginale peut être dé-



Progestérone



SCHEMA 5.

Réductions possibles de la Progestérone (d'après MARKER).

terminée par de faibles quantités de Folliculine.

L'acceptation du mâle par le Cobaye femelle ovariectomisée (DEMPSEY, HERTZ et YOUNG 24 ; DEMPSEY, MYERS, YOUNG et JENNISON 25 ; HERTZ, MEYER et SPIELMAN 37 ; MYERS, YOUNG et DEMPSEY 69 ; YOUNG et MYERS 102) suggère la même critique. On comprend mal comment une manifestation contemporaine de l'oestrus exige l'intervention du Corps Jaune, alors qu'il est admis que chez les mammifères le phénomène est uniquement conditionné par la Folliculine.

L'action inhibitrice sur l'oestrus vaginal (HOLTZ 38) met en jeu des actions d'antagonisme hormonal complexe.

La production de la dentelle utérine (transformation progestationnelle de l'endomètre de la Lapine préalablement folliculinisée) est à la base de deux tests. Dans le premier (Test d'ALLEN et CORNER 3), une Lapine adulte est accouplée à un mâle normal et elle est ensuite ovariectomisée avant d'être injectée avec le principe Progestinogène ; dans le second (test de CLAUBERG 21), la phase folliculaire est provoquée par l'administration de Corps Oestrogènes à un animal, dont l'ovaire est au repos : Lapine impubère ou Lapine adulte ovariectomisée.

On peut reprocher au test sur la Lapine impubère d'employer des animaux dont l'état utérin peut varier d'un sujet à l'autre, suivant qu'il est plus ou moins près de la puberté normale. Dans une même race et surtout dans une même famille d'animaux, des différences notables de cet ordre ne sont cependant guère à craindre.

L'emploi de la femelle adulte castrée laisse encore plus de facteurs indéterminés. De tels sujets ont pu avoir une ou plusieurs Gestations qui ont amené l'utérus au moment de l'ovariectomie à un développement très inégal dans chaque cas ; or le degré d'involution qui suit l'ovariectomie n'est pas nécessairement toujours semblable à lui-même.

L'obtention de la nidation après le coït chez la Lapine castrée (COURRIER 23) ne peut relever du domaine de la pratique courante puisqu'il faut castrer la Lapine après le coït et apprécier l'action des extraits injectés sur la nidation, celle-ci s'effectuant seulement à condition que ces extraits exercent une action au moins égale à celle du Corps Jaune dont l'exérèse a été pratiquée.

La recherche de l'action trophique du principe Progestinogène étudié sur le développement de l'œuf de Lapine (PINCUS et WERTHESEN 72), si elle permet de mettre en évidence des quantités de Progestérone trois fois plus faibles que celles qui sont nécessaires pour obtenir le développement de la dentelle utérine, est d'une réalisation encore plus difficile que le test de COURRIER.

En résumé, il nous paraît logique de conclure que l'interprétation des dosages du Prégnañdiol reste discutable dans l'état actuel des choses.

1. La conception généralement admise est que le Prégnañdiol représente la forme d'élimination princi-

pale de la Progestérone et que son dosage permet de préciser le degré d'élaboration de cette hormone. Incomplètement démontrée, cette manière de voir paraît difficilement compatible avec la présence de Prégnandiol dans l'urine du Taureau qui en élimine notamment le double de la femme gravide (MARKER, WITTLE et LAWSON 59).

2. Il est possible que l'élimination du Prégnandiol soit en relation avec le métabolisme des Corps Oestrogènes. La Folliculine est cependant assez lointaine chimiquement de ce corps puisqu'elle comporte un groupement oxéthyle et un groupement méthyle en moins et une aromatisation du noyau A en plus.

3. L'hypothèse peut également être formulée que

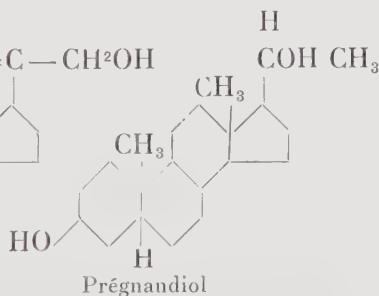
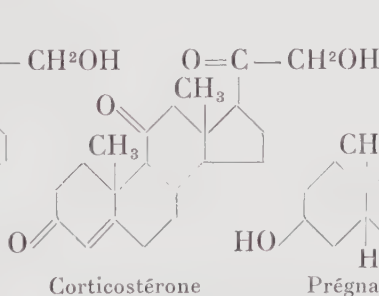
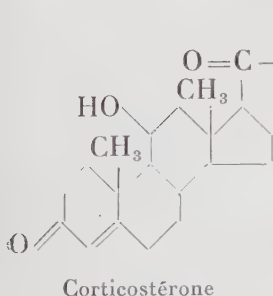
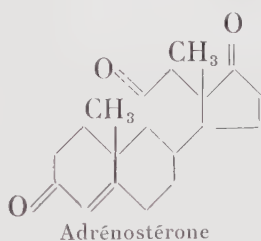
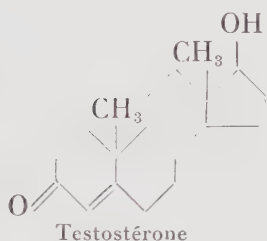


SCHÉMA 6.

Parenté des formules de structure de la Testostérone, de l'Adrénostérone, des Corticostérone et du Prégnandiol.

le Prégnandiol est la forme d'élimination d'autres principes connus d'une nature chimique très voisine, telles l'Hormone mâle, les Cortico-stérones ou d'une hormone non encore identifiée chimiquement ou physiologiquement, tel un principe anti-oestral (schéma 6).

V. — ORIGINE DU PRÉGNANDIOL

Les faits ont établi actuellement l'intervention de 2 facteurs : l'endomètre et l'ovaire.

A. Endomètre.

Le rôle de l'endomètre est certain. HAMBLÉN, ASHLEY et BAPTIST (32) apportent deux observations où l'arrêt d'élimination du Prégnandiol a été déterminé par des curettages pratiqués respectivement le 23^e et le 25^e jour du cycle. D'autre part on ne trouve pas de Prégnandiol dans l'urine de la Femme hystérectomisée (HAMBLÉN, ASHLEY et BAPTIST 32) même après injection de 24 mgr. de Progestérone comme dans les deux cas de VENNING et BROWNE (89).

Mais on ignore si la caduque et le placenta élaborent du Prégnandiol.

B. Ovaire.

Au cours du cycle menstruel, l'intervention de l'ovaire et plus particulièrement du Corps Jaune est démontrée par le fait que l'élimination du Prégna-

diol est interrompue par la castration ou l'exérèse du Corps Jaune (HAMBLEN, ASHLEY et BAPTIST 32).

Pendant la Gestation, le rôle de l'ovaire est par contre nul ou superflu car BROWNE HENRY et VENNING (12) n'ont pas constaté de modification de l'élimination du Prégnandiol chez une femme ovariectomisée pendant la gravidité. Ceci est d'ailleurs en accord avec la notion de l'hyposecrétion de l'ovaire de Grossesse, à laquelle conduisent les observations cliniques et les études histologiques. Les cas de castration ou d'exérèse du Corps Jaune compatibles avec un accouchement à terme sont en effet nombreux (AMATI 4 ; ASK-UPMARK 5 ; BRINDEAU, M. et H. HINGLAIS 9 ; BROUHA et KRIEDELKA 11 ; ESSEN-MOELLER 26 ; MACIAS y TORRES 43, MULON 68 ; PRATT 75 ; PUECH et VANVERTS 76 ; WALDSTEIN 91). Les études cytologiques du Corps Jaune reflètent d'autre part une sénescence progressive de la cellule lutéinique dont le protoplasme devient clair (BIANCHI 8) et les inclusions graisseuses se raréfient (MICKULITZ-RADECKI 63 ; MOULONGUET 67 ; RABL 77, WEISHAUPT 94) bien qu'on puisse les retrouver à tous les stades de la gestation (MARCOTTY 44 ; WICZYNSKI 97) ; la recherche des colloïdes (MARCOTTY 44 ; MEYER 61 ; MILLER 64 ; MOMIGLIANO 66 ; PINTO 73 ; RABL 77 ; SEITZ 80), dont nous avons démontré la présence constante au cours de la Gravidité (PORTES, ASCHHEIM et ROBEX 74), ne nous a donné, par contre, aucun argument en raison des difficultés que nous avons rencontrées pour nous procurer des Corps Jaunes gestatifs au cinquième, sixième et septième mois.

L'origine surrénale, si elle peut être à *priori* discutée, reste hypothétique ; seuls des principes voisins du Prénandiol y ont été isolés : Allopregnanol 3, β one 20, Progestérone (BEALL et REICHSTEIN 7), 21 Hydroxy progestérone (REICHSTEIN 78) (et Pregnane 3. 17. 20 triol (CECIL et MARRIAN 20).

Travaux personnels.

I. — PROPRIÉTÉS DU GLYCURONATE DE PRÉGNANDIOL

A. — Propriétés biologiques.

Bien que les investigations expérimentales aient démontré l'inactivité pharmacodynamique du Prénandiol, nous avons recherché les propriétés biologiques du glycuronate de Prénandiol, en partant de l'hypothèse que l'acide glycuronique pouvait jouer un rôle activateur vis-à-vis de ce principe comme les acides gras vis-à-vis des Androgènes. Nous avons observé une action curieuse sur le testicule du Rat impubère.

Le Glycuronate de Prénandiol a été injecté par voie sous-cutanée en émulsion dans l'eau distillée, la pureté du corps ayant été vérifiée par l'examen crisallographique [cf. p. 38] et la recherche du point de fusion.

I. RECHERCHES D'UNE ACTION PROGESTINOGENE

2 Lapines adultes castrées ont reçu 5 mgr. de Glycuronate de Prénandiol répartis en quatre doses

administrées en 48 heures ; elles ont été sacrifiées 48 heures après la dernière injection.

4 Lapines adultes castrées ont reçu pendant deux jours, 400 U. I de Folliculine administrées en 4 injections, et après un jour de repos, 5 mgr. de Glycuronate de Prégnandiol répartis en 4 doses injectées en 48 heures ; elles ont été sacrifiées 48 heures après la dernière injection.

Aucune transformation progestationnelle de l'endomètre n'a été observée.

2. RECHERCHE D'UNE ACTION ANDROGÈNE.

5 Rats mâles adultes castrés depuis 30 jours ont reçu pendant 5 jours consécutifs une injection de 1 mgr. de Glycuronate de Prégnandiol ; ils ont été sacrifiés 48 heures après la dernière injection ainsi que 5 Rats témoins également castrés. Aucune élévation pondérale de la prostate et des vésicules séminales n'a été constatée chez les animaux injectés par rapport aux animaux témoins.

2 Coqs adultes castrés ont reçu 100 mgr. de Glycuronate de Prégnandiol répartis en 10 doses administrées en 5 jours. Aucune modification de l'aire de la crête n'a été notée.

3. RECHERCHE D'UNE ACTION OESTROGÈNE.

5 Rats femelles adultes castrées étalonnées de 0,8 à 1,2 γ de Folliculine et au repos depuis 30 jours, ont reçu 5 mgr. de Glycuronate de Prégnandiol

répartis en 3 doses administrées dans la même journée.

Il y a eu une réaction œstrale très nette caractérisée par la présence de nombreuses cellules kératinisées apparues le lendemain des injections ; la réponse a persisté 3 jours et le maximum s'est situé le 2^e jour dans 4 cas, le 4^e jour dans le cinquième.

Mais l'origine de cette action est discutable puisqu'il suffit que le produit injecté soit contaminé d'une quantité de 1/10 à 1/2 γ de Corps Oestrogènes. Or, cette quantité qui correspond à une proportion de 1/2 à 1 pour 10.000 est bien trop faible pour modifier le point de fusion du produit qui sert à son identification.

4. RECHERCHE D'UNE ACTION GONADOTROPE.

a) *Rats impubères.*

Chaque sujet a reçu 5 mgr. de Glycuronate de Prénandiol répartis en 10 doses administrées en 5 jours et 3 séries d'animaux ont été injectés et comparés à des sujets témoins de la même portée, placés dans des conditions identiques.

La comparaison des résultats exposés dans le tableau 3 (p. 36) montre que :

1^o Il existe une nette élévation de poids des testicules des Rats impubères injectés et sacrifiés le septième jour de l'expérience, par rapport aux rats impubères témoins correspondants.

Animal	Date de la première injection	Date du sacrifice	Poids de l'animal au début de l'expérience	Poids de l'animal à la fin de l'expérience	Poids des testicules en mgr.	Rapport du poids des testicules au poids du corps	Poids des vésicules séminales en mgr.
T 2	6. 11. 40	13. 11. 40	28	37	184	4,9	10
D 2	—	—	35	42	237	5,6	12
Td	Témoin	—	34	41	147	3,6	10
V	—	—	34	39	147	3,7	10
T	6. 11. 40	13. 11. 40	35	45	231	5,1	13
D	—	—	36	46	340	7,3	8
Td	—	—	36	36	220	6,1	8
V	Témoin	—	29	35	164	4,7	9
T	18. 11. 40	25. 11. 40	37	49	481	9,8	15,5
D	—	—	32	40	397	9,9	10,5
Pa	—	—	32	50	411	8,2	15
Pp	Témoin	—	31	48	271	5,6	14
Dv	—	—	41	53	248	4,6	18,5
Cd	18. 11. 40	3. 12. 40	35	53	627	11,8	19
Td	—	—	41	64	772	12	22
Cg	Témoin	—	33	49	643	13,1	23

TABEAU 3.

2. Cette différence du poids testiculaire n'existe plus entre les Rats impubères injectés, sacrifiés le 15^e jour de l'expérience et les Rats impubères témoins correspondants (Cd, Td, Cg).

3. Il n'y a pas stimulation de la cellule interstitielle puisque les vésicules séminales ne présentent aucune hypertrophie.

Or, cette action n'est pas imputable à la partie glycuronique du composé : nous ne l'avons pas constatée chez des Rats impubères injectés avec des doses égales d'acide glycuronique.

Mais l'examen histologique des coupes des testi-

cules des Rats injectés et des Rats témoins, colorés à l'hématéine-éosine, n'a pas fourni l'explication de cette élévation pondérale : il n'y a aucune modification vasculaire ; l'action sur les cellules interstitielles est nulle ; l'action sur les éléments de la lignée séminale est peu nette, d'autant qu'il est très difficile de différencier à ce stade les modifications déterminées par l'administration d'un principe Gonadotrope de celles observées normalement au voisinage de la puberté (GAUTHIER-VILLARS).

Le Glycuronate de Prénandiol exerce donc une action gonadostimulante se traduisant par une élévation de poids sur le testicule du Rat impubère.

b) AUTRES ANIMAUX.

15 Souris mâles impubères ont reçu 5 mgr. de Glycuronate de Prénandiol répartis en 10 doses administrées en 5 jours ; elles ont été sacrifiées le 7^e jour de l'expérience ; l'action gonadotrope observée chez le Rat impubère n'a pas été retrouvée.

3 Lapines impubères ont reçu 5 mgr. de Glycuronate de Prénandiol répartis en 4 doses, administrées en 48 heures ; elles ont été sacrifiées deux jours après la dernière injection. L'examen microscopique des ovaires n'a pas permis de constater de différence sensible entre les ovaires des sujets injectés et ceux de 2 Lapines impubères témoins ; l'examen microscopique des coupes d'ovaires colorées à l'hématéine-éosine a montré seulement des Follicules primor-

diaux ou à différents stades de maturation ; il n'y avait ni Folliculine atrésique, ni Corps Jaune et la muqueuse utérine, examinée simultanément ne présentait aucune transformation folliculinique ou lutéinique (GAUTHIER-VILLARS).

B. — Propriétés cristallographiques et optiques.

Le Glycuronate de Prénandiol se présente sous forme de tables cristallines très minces, pouvant atteindre 1 mm. de largeur et quelques millimètres d'épaisseur.

Les contours de ces tables sont nets et dérivés d'un

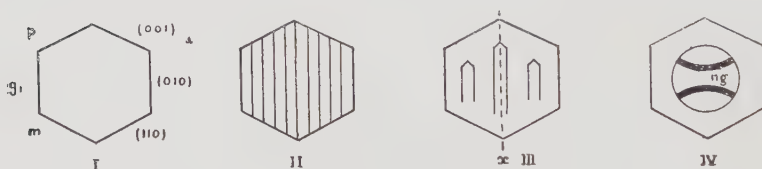


SCHÉMA 7.

Caractères cristallographiques et optiques des cristaux de Glycuronate de Prénandiol.

prisme droit dont la base (1) est un losange de 127° environ. Les cristaux étant limités par les faces (110) ou m , (010) ou g_1 et (001) ou p [1], le plan (010) ou g_1 est une direction de clivage facile [II]. Les figures de corrosion obtenues par dissolution dans l'alcool chaud sont très allongées suivant x et terminées nettement d'un seul bout, ce qui fait penser à l'absence

1. L'angle correspondant est limité par les faces p et (001).

de plan de symétrie dans le motif de la maille [III],

Les propriétés optiques sont celles d'un cristal positif dont le plan des axes optiques est parallèle à (010) ou g_1 et la bissectrice de l'angle aigu des axes, ng , normale à la table (001) ou p . L'angle apparent des axes optiques est seulement d'une quarantaine de degrés (IV). L'indice de réfraction est $n_m = 1,527$ et la biréfringence est extrêmement faible (GAUDEFROY).

II. — TECHNIQUES DE DOSAGE

Nous avons étudié comparativement les méthodes de dosage du Prégnandiol antérieurement exposées [cf. p. 9] ; l'expérience nous a conduit à utiliser certaines modifications techniques qui permettent d'obtenir un meilleur rendement.

A. — Etude des techniques utilisables.

Afin de préciser la technique qui donne le meilleur rendement, il a été pratiqué des dosages comparatifs sur des urines de Grossesse, dont chaque prélèvement a été divisé en trois échantillons ; sur le premier échantillon, le dosage du Prégnandiol a été réalisé suivant la technique de VENNING et BROWNE, sur le deuxième suivant la technique de WEIL, sur le troisième suivant une méthode dérivée de la technique de BEALL qui comportait les temps suivants : acidification des urines par l'acide chlorydrique concentré jusqu'à pH 1, hydrolyse à l'ébullition pendant une heure, rectification du pH qui s'est en général modifié, épuise-

ment au toluène, lavage du toluène, reprise du résidu par l'eau et l'alcool éthylique chaud, dans lequel le Prénandiol précipite par refroidissement.

Les résultats de ces dosages comparatifs peuvent être classés en quatre séries :

Première série (I). — Les dosages pratiqués suivant la technique de WEIL après conservation des urines à l'étuve à 37° pendant 96 heures fournissent de faibles quantités de Prénandiol.

Deuxième série (II). — Les dosages du Glycuronate de Prénandiol avant et après conservation des urines à l'étuve suivant la technique de VENNING et BROWNE ne montrent pas de différences importantes entre les taux de Prénandiol constatés.

Troisième série (III). — La recherche du Glycuronate de Prénandiol suivant la technique de VENNING et BROWNE après hydrolyse acide est négative.

Quatrième série (IV). — Les dosages du Prénandiol suivant la technique de VENNING et BROWNE mettent en évidence des taux supérieurs aux taux obtenus par la méthode de BEALL sur les échantillons correspondants d'une même urine.

Les deux conclusions suivantes en découlent :

1° La technique de WEIL est défectueuse ; la libération du Prénandiol combiné par conservation des urines à l'étuve est incomplète (I et II) ;

2° La technique de BEALL qui repose sur un prin-

cipe exact (III) présente un rendement inférieur à celui de la technique de VENNING et BROWNE (IV) ; de plus le précipité de Prénandiol libre obtenu à la fin des différentes opérations est impur car la forme cristalline est variable et le point de fusion s'écarte notablement de 234° , point de fusion du Prénandiol pur. La technique de BEALL a d'ailleurs été décrite comme un procédé d'extraction et non comme une méthode de dosage.

B. — Modifications techniques.

Si la méthode de VENNING et BROWNE donne le meilleur rendement, elle perd cependant une fraction non négligeable du précipité de Glycuronate de Prénandiol au cours des opérations de filtration. L'expérience nous a conduit à leur substituer des opérations de centrifugation à partir du stade où le résidu obtenu par concentration du deuxième extrait butylique est repris par l'eau et l'acétone (cf. p. 12).

La solution est alors introduite dans un bol de verre à centrifugation. Ce bol est placé avec le bol d'aluminium qui l'entoure dans un bac à saumure à -10° pendant une heure. On centrifuge rapidement pour éviter le réchauffement, car toute élévation thermique entraîne la dissolution rapide du précipité qui peut être perdu en partie faute d'observer ce détail. On pratique ensuite une décantation et une évaporation destinées à éliminer l'acétone.

Si le précipité est blanc cristallin, il peut être con-

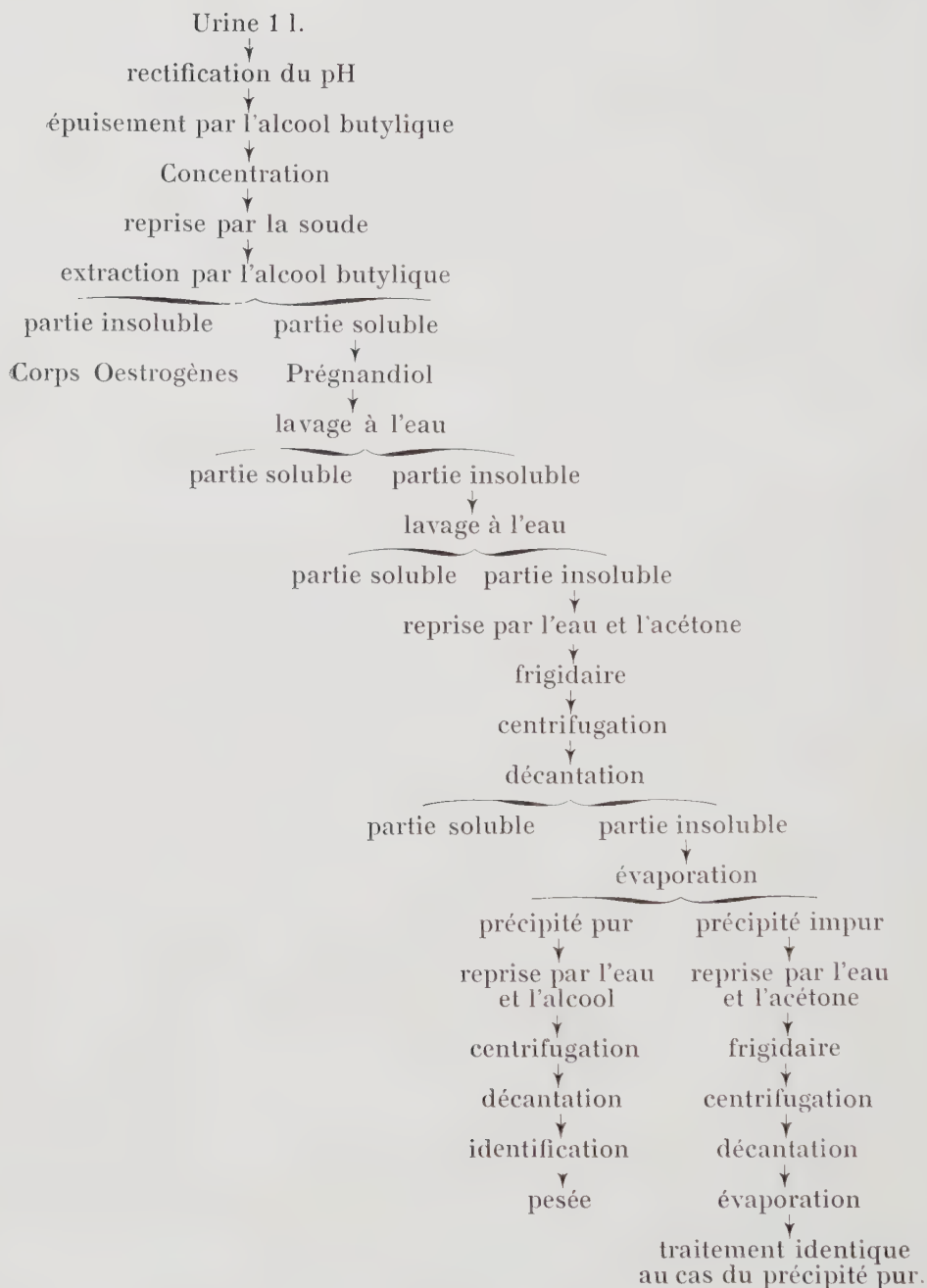


SCHÉMA 8.

Schéma des différentes opérations de la technique utilisée.

sidéré comme pur. Il est repris par l'eau et l'alcool à 95° et transporté dans un petit bol à centrifuger. La solution est décantée et placée dans un petit cristalliseur parfaitement sec et taré. On évapore sous vide en présence d'un mélange désydratant, anhydride phosphorique ou chlorure de calcium jusqu'à ce que le poids devienne constant, faute de quoi le poids trouvé est supérieur au poids réel de la quantité de liquide non évaporé. Le précipité est identifié par la recherche du point de fusion et l'examen de la forme cristalline au microscope (cf. p. 38).

Si le précipité est jaunâtre et amorphe, il doit être considéré comme impur et une purification supplémentaire devient nécessaire. Le précipité est alors repris par un mélange d'eau et d'acétone chaud et transporté dans un petit bol à centrifuger. Après centrifugation et décantation, le résidu est lavé avec un mélange d'eau et d'acétone. Les deux solutions d'eau et d'acétone sont réunies et compléter jusqu'à 100 cc. avec de l'acétone à froid. Le mélange est placé douze heures à la glacière à — 10° et le précipité cristallise. On est ramené au cas précédent où le précipité est pur d'emblée.

III. — ÉLIMINATION AU COURS DE LA GESTATION ET DU TRAVAIL

Partant de la conception généralement admise suivant laquelle le Prénandiol représente la principale forme de dégradation de la Progestérone, nous nous

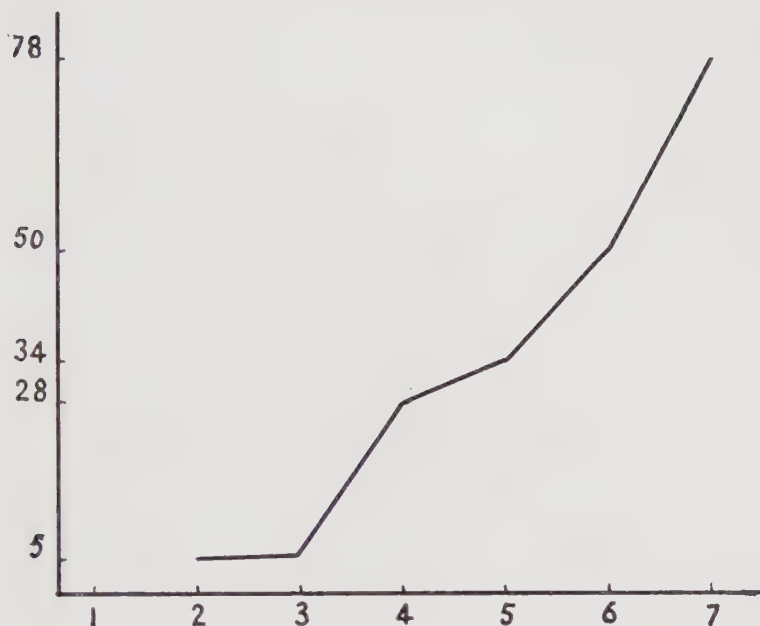
attendions à observer une baisse progressive de l'élimination de ce principe à la fin de la Gestation et un croisement des courbes d'élimination du Prénandiol et des Corps Oestrogènes avant la Parturition.

Les résultats constatés ont été différents et inattendus.

A. — Au cours de la gestation.

Les dosages du Prénandiol pratiqués à tous les mois de la Grossesse chez M... secondigeste âgée de 26 ans, que les événements ne nous ont pas permis de suivre jusqu'à l'accouchement, ont montré une élimination urinaire de 5 mgr. à la fin du 2^e mois, 6 mgr. à la fin du 3^e mois, 28 mgr. à la fin du 4^e mois, 34 mgr. à la fin du 5^e mois, 50 mgr. à la fin du 6^e mois, 78 mgr. à la fin du 7^e mois (graphique IV).

Les taux du Prénandiol constatés sont légèrement supérieurs à ceux publiés par BROWNE, HENRY et VENNING (graphique 2, p. 17) et beaucoup plus élevés que ceux relatés par WILSON et RANDALL (graphique 3 p. 17). La courbe d'élimination urinaire de Prénandiol s'élève à partir du 3^e mois pour devenir importante à partir du 4^e; elle est alors dix à quinze fois plus forte que pendant le cycle menstruel.



GRAPHIQUE 4.

Elimination du Prénandiol au cours de la gestation.

B. — Au cours du travail.

1. *Observations.*

Nous rapportons six observations comportant 26 dosages du Prénandiol et 26 dosages des Corps Oestrogènes.

Les recherches ont été effectuées sur la totalité des urines de 24 heures, prélevées par sondage et collectées à basse température. Les dates de prélèvement n'ont pas toujours été identiques en raison de l'impossibilité de prévoir la date du travail et des difficultés

pratiques rencontrées chez certaines femmes qui ont quitté la maternité. Le dosage du Prénandiol a été pratiqué suivant la technique précédemment décrite en convenant que des traces de ce corps correspondent à une quantité d'1 à 2 mgr. Le dosage comparatif des Corps Oestrogènes a été exprimé pondéralement d'après la plus petite dose de l'échantillon qui, injectée en cinq parties en 48 heures, est susceptible de déterminer l'oestrus chez la Rate adulte castrée, étalonnée avec l'étalon international, suivie biquotidiennement depuis deux mois et au repos.

Chacune de ces observations comprend :

1. Le résumé clinique des antécédents physiologiques, pathologiques et obstétricaux, et de l'accouchement, la durée de la grossesse ayant été calculée en supposant la fécondation effectuée le 14^e jour avant les règles absentes.

2. Les résultats des dosages du Prénandiol, des Corps Oestrogènes et l'étude du rapport Prénandiol Folliculine, calculé seulement dans les cas où les taux de chacun de ces principes sont suffisants pour être comparés.

3. Le graphique des valeurs trouvées en portant en abscisse les jours de prélèvement par rapport au jour du Travail, en ordonnée les taux du Prénandiol représentés en noir et ceux des Corps Oestrogènes représentés en gris. Pour la commodité du schéma l'unité de Prénandiol choisie est le milligramme, l'unité correspondante de Folliculine le dixième de milligramme, l'unité du rapport Prénandiol/Folli-

culine égale à 10. La flèche indique le jour du Travail.

OBSERVATION I.

B... primipare, âgée de 19 ans, réglée à 13 ans.

Résumé clinique. — Pneumothorax le 21 juin 1939 ; bassin aplati avec diamètre promonto-pubien de 10,6 cc. ; durée de la Gestation 283 jours ; date de l'accouchement 22 octobre 1940 ; durée du Travail jusqu'à dilatation complète 13,40 h. ; rupture des membranes prématurée ; présentation du sommet en O. I. G. T. ; enfant du sexe féminin extrait par forceps et pesant 3.680 gr. ; délivrance naturelle complète ; poids du placenta 890 gr.

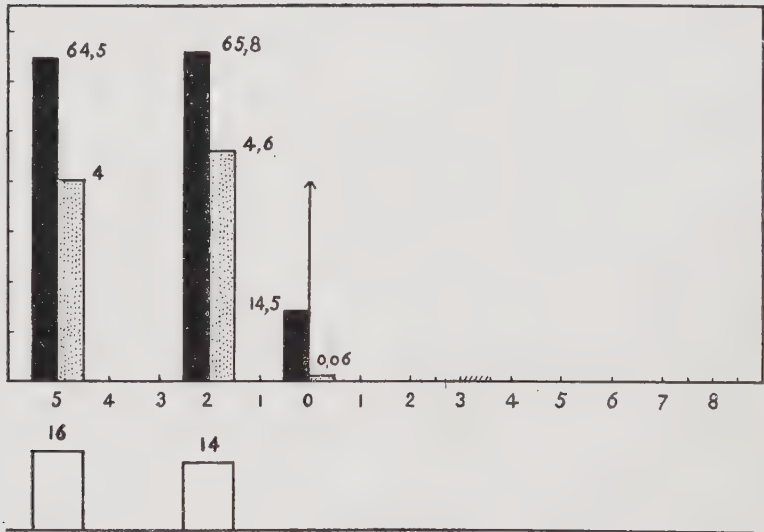
Dosages hormonaux. — Prélèvement du 17 octobre, soit cinq jours avant l'accouchement : diurèse 2 l. ; Prégnandiol éliminé 64,5 mgr. ; Corps Oestrogènes éliminés 4 mgr. ; rapport Prégnandiol/Folliculine 16.

Prélèvement du 20 octobre, soit deux jours avant l'accouchement : diurèse 1,4 l. ; Prégnandiol éliminé 65,8 mgr. ; Corps Oestrogènes éliminés 4,6 mgr. ; rapport Prégnandiol/Folliculine 14.

Prélèvement du 22 octobre, soit le jour du Travail : diurèse 0,8 l. ; Prégnandiol éliminé 14,5 mgr. ; Corps Oestrogènes éliminés 0,06 mgr.

Prélèvement du 25 octobre, soit 3 jours après l'accouchement : diurèse 1,3 l. ; Prégnandiol éliminé néant ; Corps Oestrogènes éliminés 0,02 mgr.

Prélèvement du 30 octobre, soit 8 jours après l'accouchement : diurèse 1,2 l. ; Prégnandiol éliminé néant ; Corps Oestrogènes éliminés néant.



GRAPHIQUE 5.

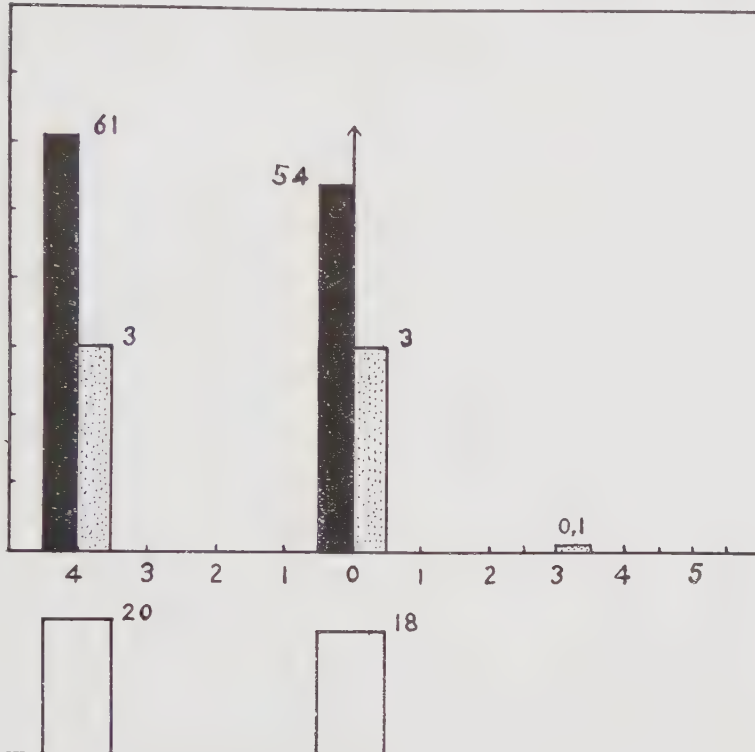
en haut : taux du Prégnandiol et des corps oestrogènes,
en bas : rapport Prégnandiol/Folliculine.

OBSERVATION II.

C..., primipare, âgée de 23 ans, réglée à 15 ans.

Résumé clinique. — Durée de la Gestation 278 jours ; date de l'accouchement 17 octobre 1940 ; durée du Travail 18 heures ; rupture des membranes tempes-tive ; présentation du sommet en O. I. G. A. ; enfant du sexe masculin pesant 3.560 gr. ; délivrance naturelle complète ; poids du placenta 530 gr.

Dosages hormonaux. — Prélèvement du 13 octobre, soit 4 jours avant l'accouchement : diurèse 1,2 l. ; Prégnandiol éliminé 61 mgr. ; Corps Oestrogènes éliminés 3 mgr. ; rapport Prégnandiol/Folliculine 20.



GRAPHIQUE 6.

en haut : taux du Prégnandiol et des corps oestrogènes,
en bas : rapport Prégnandiol/Folliculine.

Prélèvement du 17 octobre, soit le jour du Travail ; diurèse 1 l. ; Prégnandiol éliminé 54 mgr. ; Corps Oestrogènes éliminés 3 mgr. ; rapport Prégnandiol/Folliculine 18.

Prélèvement du 20 octobre, soit 3 jours après l'accouchement : diurèse 1,5 l. ; Prégnandiol éliminé néant ; Corps Oestrogènes éliminés 0,1 mgr.

Prélèvement du 22 octobre, soit 5 jours après l'accouchement : diurèse 1,4 ; Prégnandiol éliminé néant ; Corps Oestrogènes éliminés néant.

OBSERVATION III.

D..., secundipare, âgée de 21 ans, réglée à 16 ans.

Résumé clinique. — Règles irrégulières et souvent douloureuses, sans crise intermenstruelle ; première Grossesse en 1938, enfant de sexe masculin pesant 3.850 gr., hémorragie de la délivrance ; durée de la Gestation actuelle 284 jours ; date de l'accouchement 30 octobre 1940 ; durée du travail 5 h. 10 ; rupture des membranes tempestive ; présentation du sommet en O. I. G. A. ; enfant du sexe féminin pesant 3.900 gr. ; délivrance naturelle complète ; poids du placenta 700 gr.

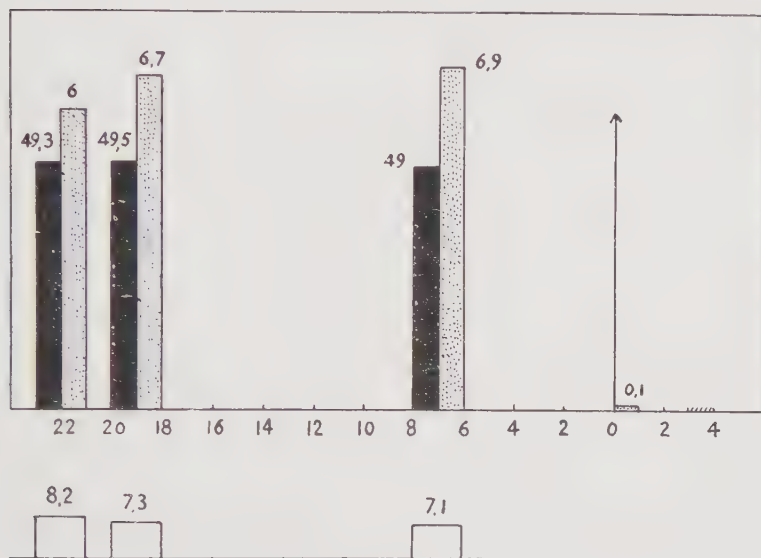
Dosages hormonaux. — Prélèvement du 8 octobre, soit 22 jours avant l'accouchement : diurèse 2,9 l. ; Prégnandiol éliminé 49,3 mgr. ; Corps Oestrogènes éliminés 6 mgr. ; rapport Prégnandiol Folliculine 8,2.

Prélèvement du 11 octobre, soit 19 avant l'accouchement : diurèse 2,75 l. ; Prégnandiol éliminé 49,5 mgr. ; Corps Oestrogènes éliminés 6,75 mgr. ; rapport Prégnandiol/Folliculine 7,3.

Prélèvement du 23 octobre, soit 7 jours avant l'ac-

couchement : diurèse 2,3 l. ; Prégnandiol éliminé 49 mgr. ; Corps Oestrogènes éliminés 6,9 mgr. : rapport Prégnandiol/Folliculine 7,1.

Prélèvement du 30 octobre, soit le jour du Travail :



GRAPHIQUE 7.

en haut : taux du Prégnandiol et des corps oestrogènes,
en bas : rapport Prégnandiol Folliculine.

diurèse 1 l. ; Prégnandiol éliminé néant ; Corps Oestrogènes éliminés 0,1 mgr.

Prélèvement du 3 novembre, soit 4 jours après l'accouchement : diurèse 1,2 l. ; Prégnandiol éliminé néant ; Corps Oestrogènes éliminés 0,01 mgr.

OBSERVATION IV.

G..., cinquième pare, âgée de 44 ans, réglée à 17 ans 1/2.

Résumé clinique. — Règles irrégulières et douloureuses sans crise intermenstruelle ; 1^{re} Grossesse normale en 1921, enfant de sexe féminin pesant 4.000 gr. ; 2^e Grossesse normale en 1926, enfant de sexe masculin pesant 3.500 gr. ; 3^e Grossesse normale en 1927, enfant de sexe féminin décédé à 11 mois ; 4^e Grossesse en 1928, déchirure incomplète du périnée, enfant de sexe féminin pesant 4.000 gr. ; durée de la Gestation actuelle 287 jours ; date de l'Accouchement 18 octobre 1940 ; durée du Travail 9,55 h. ; rupture des membranes précoce ; présentation du sommet en O. I. G. A., enfant du sexe masculin pesant 4.500 gr. ayant entraîné une dystocie des épaules ; délivrance naturelle complète, poids du placenta 640 gr.

Dosages hormonaux. — Prélèvement du 11 octobre, soit 7 jours avant l'accouchement : diurèse 1,25 l. ; Prégnandiol éliminé 157 mgr. ; Corps Oestrogènes éliminés 4,69 mgr. ; rapport Prégnandiol Folliculine 33.

Prélèvement du 15 octobre, soit 3 jours avant l'accouchement : diurèse 2,1 l. ; Prégnandiol éliminé 72 mgr. ; Corps Oestrogènes éliminés 5,25 mgr. ; rapport Prégnandiol/Folliculine 14.

Prélèvement du 18 octobre, soit le jour du Travail : diurèse 0,75 ; Prégnandiol éliminé traces ; Corps Oes-

trogènes éliminés 0,375 mgr. ; rapport Prégnandiol, Folliculine 2,6 à 5,3.

Prélèvement du 26 octobre, soit 8 jours après l'accouchement : diurèse 1,2 l. ; Prégnandiol éliminé néant ; Corps Oestrogènes éliminés 0,06 mgr.



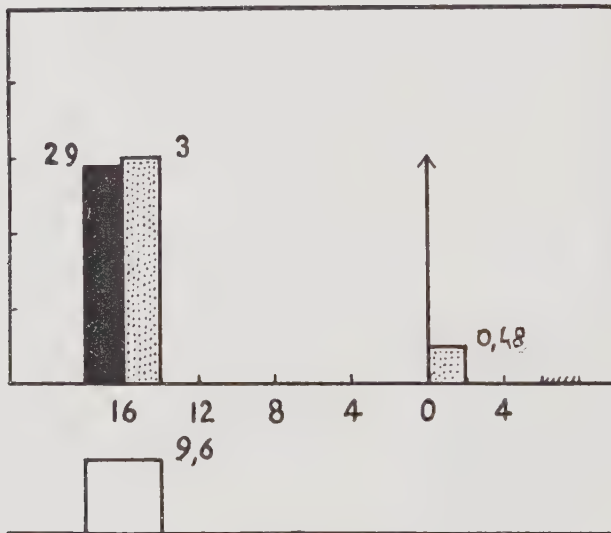
GRAPHIQUE 8.

en haut : taux du Prégnandiol et des corps oestrogènes,
en bas : rapport Prégnandiol, Folliculine.

OBSERVATION V.

G..., tertipare, cinquième geste, âgée de 27 ans, réglée à 13 ans.

Résumé clinique. — Deux accouchements antérieurs dont on ignore les modalités ; deux avortements ayant chacun nécessité un curetage ; durée de la Gestation



GRAPHIQUE 9.

en haut : taux du Prénandiol et des corps oestrogènes,
en bas : rapport Prénandiol/Folliculine.

actuelle 310 jours (?) ; date de l'accouchement 25 octobre 1940 ; durée du Travail 6,45 h. ; rupture des membranes tempestives ; présentation du sommet en O. I. G. A., enfant du sexe féminin pesant 3.040 gr. ; délivrance naturelle et complète ; poids du placenta : 500 gr.

Dosages hormonaux. — Prélèvement du 19 octobre, soit 16 jours avant l'accouchement : diurèse 1,5 l. ; Prégnandiol éliminé 29 mgr. ; Corps Oestrogènes éliminés 3 mgr. ; rapport Prégnandiol/Folliculine 9,6.

Prélèvement du 25 octobre, soit le jour du Travail : diurèse 1,2 l. ; Prégnandiol éliminé néant ; Corps Oestrogènes éliminés 0,48 mgr.

Prélèvement du 30 octobre, soit 5 jours après l'accouchement : diurèse 1,3 l. ; Prégnandiol éliminé néant ; Corps Oestrogènes éliminés 0,1 mgr.

OBSERVATION VI.

L..., secondipare, tertigeste, âgée de 23 ans, réglée à 13 ans.

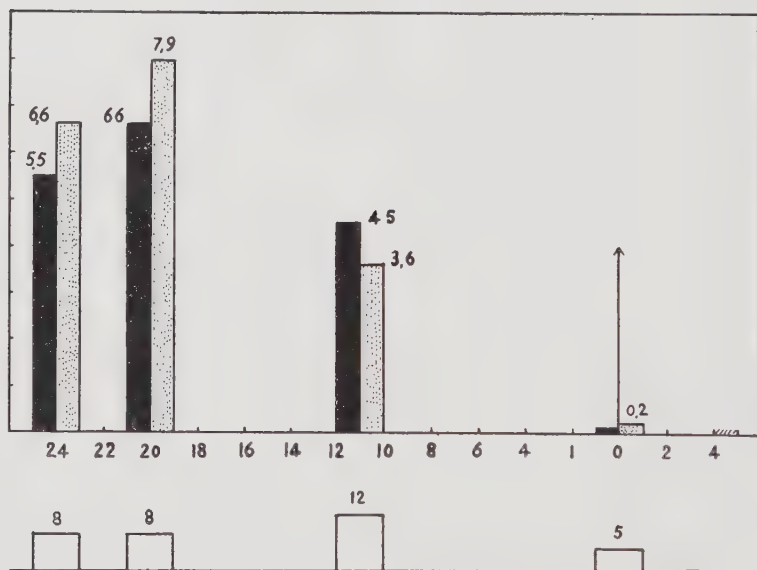
Résumé clinique. — 1^{re} Grossesse normale en 1934, enfant de sexe féminin pesant 4.500 gr. ; 2^e Grossesse en 1939 interrompue à 2 mois et suivie de curettage ; durée de la Gestation actuelle 296 jours ; date de l'accouchement 4 novembre 1940 ; durée du Travail 5,50 h. ; rupture des membranes précoce ; présentation du sommet en O. I. G. A. ; enfant du sexe masculin pesant 4.100 gr. ; délivrance naturelle complète ; poids du placenta 700 gr.

Dosages hormonaux. — Prélèvement du 11 octobre, soit 24 jours avant l'accouchement : diurèse 1,8 l. ; Prégnandiol éliminé 55 mgr. ; Corps Oestrogènes éliminés 6,66 mgr. ; rapport Prégnandiol/Folliculine 8.

Prélèvement du 15 octobre, soit 20 jours avant l'accouchement : diurèse 2,75 l. ; Prégnandiol éli-

miné 66 mgr. ; Corps Oestrogènes éliminés 7,9 mgr. ; rapport Prégnandiol/Folliculine 8.

Prélèvement du 26 octobre, soit 12 jours avant l'accouchement : diurèse 1,8 l. ; Prégnandiol éliminé 45 mgr. ; Corps Oestrogènes éliminés 3,6 mgr. ; rapport Prégnandiol/Folliculine 12.



GRAPHIQUE 10.

en haut : taux du Prégnandiol et des corps oestrogènes,
en bas : rapport Prégnandiol/Folliculine.

Prélèvement du 4 novembre, soit le jour du Travail : diurèse 2 l. ; Prégnandiol éliminé traces ; Corps Oestrogènes éliminés 0,2 mgr. : rapport Prégnandiol Folliculine 5 à 10.

Prélèvement du 8 novembre, soit 4 jours après l'accouchement : diurèse 1,5 l. ; Prégnandiol éliminé néant ; Corps Oestrogènes éliminés 0,02 mgr.

2. *Conclusions.*

a) L'étude comparative des observations entre elles montre que :

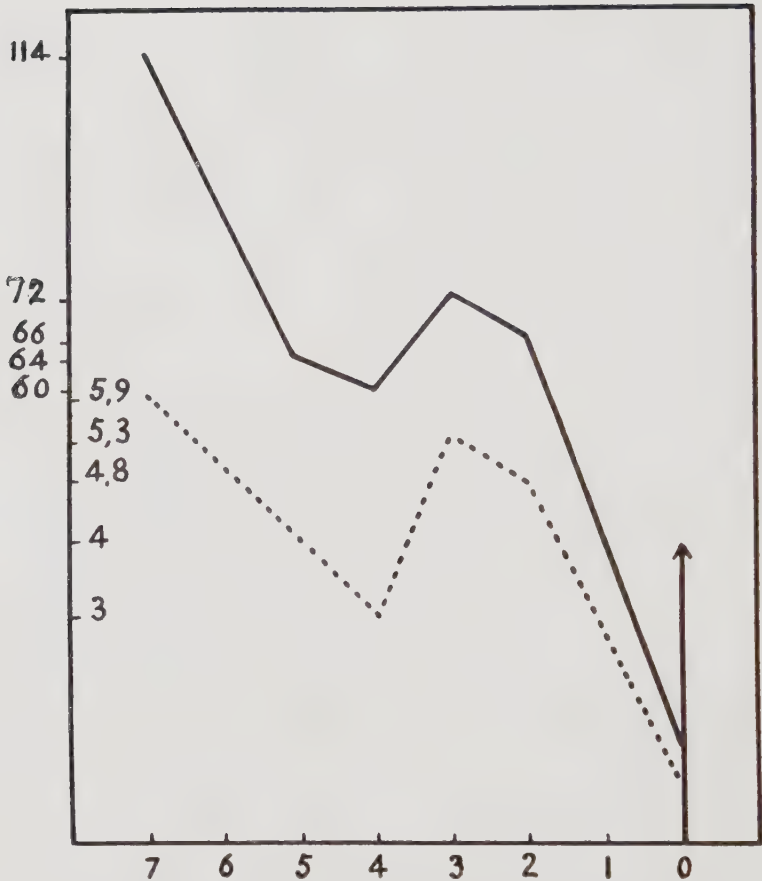
1^o Les taux d'élimination du Prénandiol comme ceux des Corps Oestrogènes sont très variables d'un sujet à l'autre et seule l'allure générale de la courbe est à peu près constante. On trouve par exemple une élimination de 157 mgr. de Prénandiol le 7^e jour avant le Travail dans l'observation IV alors que l'élimination moyenne varie de 30 à 60 mgr.

2^o Le taux d'élimination du Prénandiol est plus élevé au moment du Travail chez les Primipares (observations I et II) que chez les Multipares (observations III à VI). Mais le nombre de nos observations est trop faible à ce point de vue pour permettre d'affirmer cette manière de voir.

b) L'étude d'ensemble de ces résultats dans les jours qui précèdent et suivent le Travail, conduit aux conclusions suivantes, si l'on considère le graphique 11 établi en prenant la moyenne arithmétique des taux relevés dans les observations I, II, III et IV et la courbe des observations I et II.

1^o Le taux du Prénandiol éliminé est égal ou supérieur au taux d'élimination décuplé des Corps Oestrogènes.

2^o Dans les jours qui précèdent le Travail, il y a une diminution progressive de l'élimination du Pré-



GRAPHIQUE 11. — Courbe d'élimination des hormones sexuelles dans les jours qui précèdent le travail.

La courbe d'élimination du Prégnandiols est schématisée en noir et les poids correspondants en mgr. figurent à gauche de l'ordonnée ; la courbe d'élimination des corps oestrogènes est schématisée en pointillé et les poids correspondants figurent à droite de l'ordonnée.

gnandiols. L'élimination de la Folliculine passe par un maximum le troisième jour et le rapport Prégnandiols-Folliculine a une légère tendance à diminuer. Mais les courbes d'élimination du Prégnandiols

et des Corps Oestrogènes sont pratiquement parallèles.

3° Au moment où le Travail se produit, le taux d'élimination du Prénandiol est bas ou même nul.

4° Dans les jours qui suivent le Travail, on ne trouve plus de Prénandiol urinaire et la Folliculine décroît de 1.000 à 100.U.I. jusqu'au 6^e ou 8^e jour (Observation VI). Il importe de faire toutefois la réserve que la technique de dosage du Prénandiol permet seulement de déceler des quantités supérieures au milligramme, alors que la technique de dosage des Corps Oestrogènes met en évidence des quantités de l'ordre du millièrne de milligramme.

La contribution que ces constatations apportent au mécanisme de la Parturition est difficile à préciser ; on peut seulement affirmer que les Corps Oestrogènes n'interviennent pas par une action directe sur le muscle utérin, comme il l'était généralement admis.

Cependant, la majorité des faits observés conduit à la conception que le Prénandiol représente une forme d'élimination de la Progestérone. Cette manière de voir nous paraît en accord avec les résultats fournis par les dosages que nous avons réalisés par ailleurs chez la Femme adulte, chez la Femme ménopausée et chez l'Homme ; nous avons en effet presque toujours constaté l'élimination du Prénandiol dans la deuxième partie du cycle menstruel ; par contre, ce principe n'a pu être mis en évidence chez la Femme adulte au début du cycle menstruel, chez deux

Femmes ménopausées et chez deux Hommes, qu'il soit réellement absent dans les urines, ou que le taux d'élimination soit inférieur à 1 mgr. par litre.

Dans la mesure où le Prégnañdiol est en relation avec la dégradation de la Progestérone, l'étude de l'élimination des Hormones sexuelles dans les jours qui précèdent le travail témoigne d'une diminution de l'élaboration de la Progestérone et des Corps Oestrogènes ; en particulier, la diminution ou la cessation de la sécrétion de l'Hormone lutéinique paraît une condition biologique indispensable au phénomène du Travail puisque le fait est constamment observé au cours de la Parturition et que l'administration expérimentale de cette hormone détermine au contraire la prolongation de la Gestation ; inversement, les taux élevés de Progestérone élaborée pendant la Grossesse expliquent que les Corps Oestrogènes ne déterminent aucune contraction du myomètre en raison de l'action inhibitrice anti-folliculinique que l'Hormone lutéinique exerce.

Différentes hypothèses peuvent dès lors être formulées en ce qui concerne l'origine des Hormones sexuelles gravidiques et le mécanisme du travail.

Le siège d'élaboration des Corps Oestrogènes et de la Progestérone doit être recherché dans le placenta puisque les constatations cliniques et histologiques montrent que l'ovaire n'est plus sécrétoire à la fin de la gestation ; l'hyposécrétion de ces principes témoigne sans doute d'un début de sénescence physiologique du placenta.

Le déclenchement du travail nécessite vraisemblablement l'intervention de l'hypophyse. On sait en effet, que les Hormones sexuelles et surtout les Corps Oestrogènes exercent une action inhibitrice sur le fonctionnement hypophysaire. Au cours de la Grossesse, les quantités élevées d'Hormones sexuelles sécrétées freinent l'hypophyse qui reste au repos pendant toute la durée de la Gravidité. A la fin de la Gestation, la diminution de l'élaboration des Hormones sexuelles sollicite au contraire, un hyperfonctionnement hypophysaire. Il est possible que l'hypophyse déclenche le Travail, comme elle détermine ultérieurement la Lactation.

Conclusions.

1. — L'étude biologique du Glycuronate de Prénandioli montre que ce principe paraît doué d'une faible activité œstrogène et exerce une action gonadotrope se traduisant par une élévation de poids du testicule chez le Rat mâle impubère.

2. — L'élimination urinaire du Prénandioli, dosé par la technique de VENNING et BROWNE modifiée, diminue rapidement dans les jours qui précèdent le Travail suivant une courbe voisine de celle des Corps Oestrogènes.

Vu : le Président de la thèse,

M. COUVELAIRE.

Vu : le Doyen de la Faculté,

A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Directeur de l'Ecole Normale Supérieure
chargé des fonctions
de Recteur de l'Académie de Paris,

CARCOPINO.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADLER (L.). — *Nature* ; 1934, 133, 798.
2. ALLEN (W., N.). — In Allen (E.) ; sex and internal secretions, Baltimore 2^e éd. ; 1939, 901.
3. ALLEN (W., N.) et CORNER (G., W.). — *Am. J. Physiol.* ; 1929, 88, 346.
4. AMATI (G.). — *Zent. Gyn.* ; 1928, 51, 2639.
5. ASK-UPMARK (M., E.). — *Acta obst. scand.* ; 1926, 5, 211.
6. BEALL (D.). — *Bioch. J.* ; 1937, 31, 35.
7. BEALL (D.) et REICHSTEIN (J., T.). — *Nature* ; 1938, 142, 479.
8. BIANCHI. — Cité d'après NISKOUNINA (N.) ; recherches sur la morphologie et la fonction du Corps Jaune de la grossesse ; thèse méd. Nancy 1909.
9. BRINDEAU (A.) et M. et H. HINGLAIS. — *Presse Méd.* ; 1934, 42, 1657.
10. BROUHA (L.) et DESCLIN (L.). — *Ann. Physiol.* ; 1934, 10, 968. *Liège méd.* ; 1934, 27, 1033.
11. BROUHA et KRIDELKA (L.) — *Bruxelles méd.* ; 1934, 14, 742.
12. BROWNE (J., S., L.), HENRY (J., S.) et VENNING (E., M.). — *J. clin. Inv.* ; 1937, 16, 678.
13. BUTENANDT (A.). — *Ber. chem. Gesell.* ; 1930, 63, 650.
14. BUTENANDT (A.). — *Zeits. physiol. Chem.* ; 1938, 256, 236.
15. BUTENANDT (A.), HILDEBRANT (F.) et BRUCHER. — *Ber. chem. Gesell.* ; 1931, 64, 2529.

16. BUTENANDT (A.) et SCHMIDT. — Ber. chem. Gesell. ; 1934, 67, 1901.
17. BUTENANDT (A.), WEIDLICH (A., H.) et THOMPSON (H.). — Ber. chem. Gesell. ; 1933, 66, 601.
18. BUTLER (G., L.) et MARRIAN (G., F.). — J. biol. Chem. 1937, 119, 565.
19. BUXTON (C., L.) et WESTPHAL (U.). — Proc. Soc. biol. ; 1930, 44, 284.
20. CECIL (B., G.) et MARRIAN (G., F.). — J. biol. Chem. ; 1937, 119, 565.
21. CLAUBERG (C.). — Zent. Gyn. ; 1930, 54, 2757. Klin. woch. ; 1930, 9, 1004 ; 1931, 10, 1949. Die weiblichen sexual Hormone Berlin 1933 ; Springer éd.
22. COHEN (S.) et MARRIAN (G., F.). — Bioch. J. ; 1936, 30, 57.
23. COURRIER (R.). — C. R. Soc. Biol. ; 1935, 120, 1263.
24. DEMPSEY (E., W.), HERTZ (R.) et YOUNG (W., C.). — Amer. J. Physiol. ; 1936, 116, 201.
25. DEMPSEY (E., W.), MYERS (H., I.), YOUNG (W., C.) et DENNISON (D., B.). — Am. J. Physiol. ; 1934, 109, 307.
26. ESSEN-MOELLER (E.). — Zent. Gyn. ; 1904, 28, 869.
27. FLUHMAN (C., F.). — Am. J. Physiol. ; 1930, 95, 442.
28. FRANK (R., T.) et SOBOTKA (H.). — Proc. Soc. Biol. ; 1932, 29, 1026.
29. HAIN (A., M.) et ROBERTSON (E., M.). — Brit. med. J. ; 1939, 4, 1926.
30. HAMBLIN (E., C.). — Endocr. ; 1939, 24, 269.
31. HAMBLIN (E., C.). — Endocrine Gynecogy. ; Charles C. Thomas, 1939. Springfield, éd.
32. HAMBLIN (E., C.), ASHLEY (C.), et BAPTIST (M.) — Endocr. ; 1939, 24, 1.
33. HAMBLIN (E., C.), CUYLER (W., K.), POWELL (N., B.), ASHLEY (E.) et BAPTIST (M.). — Endocr. ; 1939, 25, 13.
34. HARTMANN (M.) et LOCHER (F.). — Naturwiss. ; 1934, 22, 856.

35. HARTMANN (M.) et LOCHER (F.). — *Helv. clin. Acta* ; 1935, 18, 160.
36. HASLEWOOD (G., A., D.), MARRIAN (G., F.) et SMITH (E., R.). — *Bioch. J.* ; 1934, 28, 1316.
37. HERTZ (P.), MEYER (R., K.) et SPIELMAN (M., A.). — *Endocr.* ; 1937, 21, 533.
38. HOLTZ (P.). — *Arch. expér. Path. Pharm.* ; 1936, 184, 74.
39. HOHLWEG (W.) et INHOFFEN (H.). — *Klin. woch.* ; 1939, 18, 77.
40. INHOFFEN (H.) et HOHLWEG (W.). — *Naturwiss.* ; 1938, 26, 96.
41. KATZMAN (P., A.) et DOISY (C., A.). — *J. Biol. Chem.* ; 1932, 98, 739.
42. KNAUS (H.). — *Arch. Gyn.* ; 1929, 138, 201 ; 1930, 140, 181 ; 1930, 141, 374 et 395.
43. MACIAS Y TORRES, cité d'après Donnet (V.) ; glandes endocrines et gestation : le déclenchement physiologique de la Parturition ; thèse méd. Marseille, 1936 ; Leconte, éd.
44. MARCOTTY (A.). — *Arch. Gyn.* ; 1914, 103, 63.
45. MARKER (R., E.). — *J. Am. chem. Soc.* ; 1938, 60, 1726.
46. MARKER (R., E.). — *J. Am. chem. Soc.* ; 1938, 60, 2442.
47. MARKER (R., E.), BINKLEY (S., B.), WITTLE (E., L.) et LAWSON (E., J.). — *J. Am. chem. Soc.* ; 1938, 60, 1904.
48. MARKER (R., E.) et HARTMAN (C., G.). — *J. biol. Chem.* ; 1940, 133, 529.
49. MARKER (R., E.), KAMM (O.), CROOKES (H., M.), OAKWOOD (I., S.), LAWSON (E., J.) et WITTLE (E., L.). — *J. am. chem. Soc.* ; 1937, 59, 2297.
50. MARKER (R., E.), KAMM (O.) et Mc. GREW (R., V.). — *J. am. chem. Soc.* ; 1937, 59, 616.
52. MARKER (R., E.), KAMM (O.) et OAKWOOD (H., M.). — *J. am. chem. Soc.* ; 1937, 59, 1367.
53. MARKER (R., E.), KAMM (O.) et OAKWOOD (H., M.). — *J. am. chem. Soc.* ; 1937, 59, 1373.

54. MARKER (R., E.), KAMM (O.) et OAKWOOD (H., M.). — J. am. chem. Soc. ; 1938, 60, 240.
55. MARKER (R., E.), LAWSON (E., J.), ROHRMANN (E.) et WITTLE (E., L.). — J. am. chem. Soc. ; 1938, 60, 1555.
56. MARKER (R., E.), LAWSON (E., J.), WITTLE (E., L.) et CROOKS (H., M.). — J. am. chem. Soc. ; 1938, 60, 1559.
57. MARKER (R., E.) et ROHRMANN (E.). — J. am. chem. Soc. ; 1938, 60, 1565.
58. MARKER (R., E.), ROHRMANN (E.), LAWSON (E., J.) et WITTLE (E., L.). — J. am. chem. Soc. ; 1938, 60, 1901.
59. MARKER (R., E.), WITTLE (E., L.) et LAWSON (E., J.). — J. am. chem. Soc. ; 1938, 60, 2931.
60. MARRIAN (G., F.). — Bioch. J. ; 1929, 23, 1090.
61. MEYER (R.). — Arch. f. Gyn. ; 1911, 93, 354.
62. MEYER (R., N.) et ALLEN (W., M.). — Anat. Rec. ; 1934, 51, 21.
63. MICKULICZ-RADECKI (J.). — Arch. f. Gyn. ; 1922, 116, 203.
64. MILLER (J., W.). — Arch. f. Gyn. ; 1910, 91, 263.
65. MILLER (J., W.). — Arch. f. gyn. ; 1913, 101, 568.
66. MOMIGLIANO (E.). — Ricerche de morfologia ; 1925, 5, 1. Gyn. Obst. ; 1938, 38, 104.
67. MOULONGUET (P.). — La glande à sécrétion interne de l'ovaire humain ; thèse méd. Paris, 1923. Legrand, éd. Arch. Anat. Hist. et Embryo. ; 1925, 4, 531. C. R. Soc. Biol. ; 1926, 95, 1323 ; 1927, 97, 1652.
68. MULON (C.). — Essai critique sur le rôle physiologique du Corps Jaune ; thèse méd. ; Paris, 1917 ; Steinheil, éd.
69. MYERS (H., I.), YOUNG (W., C.) et DEMPSEY (E., W.). — Anat. Record. ; 1935, 64, 53.
70. ODELL (A., D.) et MARRIAN (G., F.). — Bioch. J. ; 1936, 30, 1633.
71. ODELL (A., D.) et MARRIAN (G., F.). — J. biol. chem. ; 1938, 125, 333.

72. PINCUS (F.) et WERTHESEN (N., T.). — Amer. J. Physiol. ; 1937, 420, 100.
73. PINTO (C.), cité d'après Miller, 63.
74. PORTES (L.), ASCHHEIM (S.) et ROBEY (M.). — Gyn. obst. ; 1938, 37, 100.
75. PRATT (J., P.). — Endocr. ; 1927, 11, 95.
76. PUECH et VAN WAERTS, cités d'après Donnet (V.) ; glandes endocrines et gestation : le déclenchement physiologique de la Parturition ; thèse méd. Marseille, 1936 ; Leconte, éd.
77. RABL (H.). — Anat. Hefte ; 1899, 11, 111.
78. REICHSTEIN (L., T.). — Helv. chem. Acta ; 1938, 21, 1197.
79. SCHACHTER et MARIAN, cités d'après Odell et Marrian, 16.
80. SEITZ (L.). — Arch. Gyn. ; 1906, 77, 203.
81. SIMONNET (H.) et ROBEY (M.). — Le Corps jaune. Etude biologique, clinique et thérapeutique ; Paris, 1939. Masson et Cie, édit.
82. SMITH (F.) et SMITH (O., W.). — Am. j. Obst. Gyn. ; 1938, 36, 769.
83. STOVER (R., F.) et PRATT (J., P.). — Endocr. ; 1939, 24, 29.
84. VEITSCH (F., P.), MILONE (H., S.) et EVERIT (E., L.). — Science ; 1938, 88, 551.
85. VENNING (E., H.). — J. biol. chem. ; 1937, 119, 473.
86. VENNING (E., H.) et BROWNE (J., S., L.). — Proc. Soc. Biol. ; 1936, 34, 792.
87. VENNING (E., H.) et BROWNE (J., S., L.). — Am. J. Physiol. ; 1937, 119, 417.
88. VENNING (E., H.) et BROWNE (J., S., L.). — Endocr. ; 1937, 21, 711.
89. VENNING (E., H.) et BROWNE (J., S., L.). — Am. J. physiol. ; 1938, 123, 209.
90. VENNING (E., M.), HENRY (J., S.) et BROWNE (J., S., L.). — Canad. méd. Ass. J. ; 1937, 36, 83.

91. WALDSTEIN (E.). — Zent. Gyn. ; 1929, 53, 1305.
 92. WEILL (P., G.). — Proc. Soc. Biol. ; 1938, 38, 503.
 93. WEILL (P., G.). — Science ; 1938, 87, 72.
 94. WEISHAUP (E.). — Monat. Gab. Gyn. ; 1921, 56, 276.
 95. WESTPHAL (U.). — Naturwiss. ; 1936, 24, 696.
 96. WESTPHAL (U.) et BUXTON (C., L.). — Proc. Soc. Biol. ; 1939, 42, 749.
 97. WICZYNSKI (T.). — Zent. Gyn. ; 1922, 46, 2044.
 98. WIESNER (B., P.) et CREW (E., A., I.). — Proc. Roy. Soc. Edinb. ; 1930, 50, 79.
 99. WILSON (R., B.), RANDALL (L., M.). — Proc. staff. Meet. Mayo Clin. ; 1938, 13, 813.
 100. WILSON (R., B.), RANDALL (L., M.) et OSTERBERG (A., E.). — Proc. staff., Meet. Mayo clin., 1938, 13, 197.
 101. WILSON (R., B.), RANDALL (L., M.) et OSTERBERG (A., E.). — Am. j. Obst. Gyn. ; 1939, 37, 59.
 102. YOUNG (W., C.) et MYERS (K., I.). — Anat. Rec. ; 1936, 61, 65.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	1
<i>Travaux antérieurs</i>	3
I. — Propriétés du Prénandiol	3
II. — Technique de dosage du Prénandiol	9
III. — Investigations biologiques.....	15
IV. — Interprétation des résultats	20
V. — Origine du Prénandiol	30
<i>Travaux personnels</i>	33
I. — Propriétés du Glycuronate de Prénandiol.....	33
A. Propriétés biologiques	33
1. Recherche d'une action progestinogène.....	33
2. Recherche d'une action androgène.....	34
3. Recherche d'une action oestrogène.....	34
4. Recherche d'une action gonadotrope	35
B. Propriétés cristallographiques et optiques ..	38
II. — Technique	39
A. Etude des techniques utilisables	39
B. Modifications techniques.....	41
III. — Elimination au cours de la Gestation et du Travail..	43
A. Au cours de la Gestation.....	44
B. Au cours du Travail.....	45
1. Observations.....	45
2. Conclusions.....	57
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	63
BIBLIOGRAPHIE	65

